amsterdam
1924

KWAADAARDIGE BIJNIERGEZWELLEN

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

C. VAN DAM

KWAADAARDIGE BIJNIERGEZWELLEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. R. C. BOER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP WOENSDAG 2 JULI 1924, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR, DOOR

CORNELIS VAN DAM, GEBOREN TE DELFT

UNIVERSITEITS-BOEKHANDEL — KOLONIALE BOEK-CENTRALE
Grimburgwal 11 AMSTERDAM O. Z. Achterburgwal 175

Aan de nagedachtenis mijner Moeder

Aan mijn Vader

Het verschijnen van dit proefschrift is mij een welkome aanleiding, U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren der medische en natuur-philosophische faculteiten, hartelijk dank te zeggen voor het genoten onderwijs.

Vooral aan U, Hooggeleerde de Vries, ben ik veel verschuldigd. In de sfeer van Uw laboratorium te mogen werken, is een voorrecht, dat ik steeds meer heb leeren waardeeren. Zeer erkentelijk ben ik U voor de gelegenheid, die Gij mij gegeven hebt, dit proefschrift onder Uwe leiding te bewerken.

U, Hooggeleerde Ruitinga, betuig ik mijn dank, voor wat ik als assistent op Uwe kliniek heb geleerd. Door U te zijn opgevoed in de beoefening der inwendige geneeskunde en in de ethiek in het doktersvak, is voor mij van groote waarde.

U, Hooggeleerde van Rijnberk, dank ik voor den bijzonder leerzamen tijd, dien ik in Uw laboratorium heb doorgebracht.

Ook aan de Rockefeller Foundation en mijn Amerikaansche leermeesters ben ik grooten dank verschuldigd.

Ten slotte nog een woord van dank aan allen, die mij bij mijn werk behulpzaam zijn geweest.

INHOUD.

		blz.
Inleiding		1
Carcinomen.	Geval A	5
	Geval B	24
	Literatuur	32
Neuroblastomen.	Geval C	65
	Geval D	74
	Literatuur	87
Sarcomen	Geval E	105
	Geval F	113
	Literatuur	116
Lipomen.	Geval G	119
	Literatuur	122
Samenvatting en overzicht der klinische verschijnselen		125
Literatuuropgave		132
Addenda		139
Beschrijving der afbeeldingen		141

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/kwaadaardigebijn0000unse

INLEIDING.

Het doel van dit proefschrift is, naar aanleiding van een aantal te Amsterdam waargenomen gevallen, een beschrijving te geven van de anatomie en kliniek der kwaadaardige bijniergezwellen.

Bij zoogdieren zijn de bijnieren eigenlijk opgebouwd uit twee, ontogenetisch en phylogenetisch verschillende organen, de schors en het merg, die beide door een zeer bijzonder morphologisch voorkomen zijn gekenmerkt.

De schors van de volwassen bijnier bestaat uit drie concentrische lagen, van buiten naar binnen de zona glomerulosa, de zona fasciculata en de zona reticularis.

Vooral in de zona fasciculata zijn de bijnierschorscellen zeer rijk aan lipoïden; in het binnenste gedeelte van de zona reticularis bevatten zij een pigment, dat tot de lipofuscinen gerekend wordt. Men beschouwt de zona glomerulosa wel als de moederlaag van de schors, en stelt zich voor, dat de cellen van daar uit naar het centrum opschuiven, om in de zona reticularis te gronde te gaan.

Deze eenvoudige verhouding der schorslagen, zooals die in het algemeen bij zoogdieren bestaat, wordt bij den mensch samengesteld door vergrooting van het oppervlak der zona glomerulosa door plooivorming en instulping.

Bij den zuigeling heeft in het binnenste gedeelte van de schors een zeer uitgebreide celvernietiging plaats, waardoor een voor het eerste levensjaar kenmerkende laag, de z.g. intermediaire laag ontstaat.

Terwijl de bijnierschors van mesodermalen oorsprong is, is het merg van het ectoderm afkomstig. In den dubbelzijdigen bijnierschors-aanleg begeven zich embryonale sympa-

thicuscellen, die zich tot de mergcellen ontwikkelen. Deze zijn zonder bepaalde rangschikking in het midden van de bijnier gelegen; hun chroomaffiniteit berust op de aanwezigheid van adrenaline. Al is het aannemelijk, dat de schors en het merg elk een eigen functie verrichten, hun topographische verhouding bij de zoogdieren maakt ook het bestaan van een physiologisch verband tusschen beide waarschijnlijk.

Van het parenchym van deze twee merkwaardige weefsels kunnen typische gezwellen uitgaan, die men, zooals vanzelf spreekt, moet onderscheiden in schorsgezwellen en merggezwellen. Nu komen van de schors, volgens sommigen ook van het merg, verdwaalde stukjes in verschillende organen voor, bovendien wordt chroomaffine weefsel, behalve in het bijniermerg, regelmatig aangetroffen in de paraganglia. Het is dus duidelijk, dat van deze weefselstukjes gezwellen zouden kunnen uitgaan, die geheel met bijniergezwellen overeenkomen. Om den oorsprong van een gezwel uit verdwaalde stukjes bijnier te kunnen aannemen, behoort men eerst de autochthone gezwellen van de bijnieren nauwkeurig te kennen.

Wij zullen ons beperken tot die gezwellen, die met zekerheid in de bijnieren zelf zijn ontstaan.

Bijnierschorsgezwellen noemt men al naar gelang van hun goed- en kwaadaardigheid adenomen of carcinomen, waarmee men bedoelt, het epitheliale karakter der gezwelcellen aan te geven en niet het kiemblad, waaruit zij zijn gesproten. De andere, gebruikelijke naam hypernephroom heeft wel-is-waar het voordeel, het eigen karakter van deze gezwellen te doen blijken, is echter om zijn dubbelzinnigheid te verwerpen. Men verstaat n.l. onder hypernephromen zoowel autochthone bijnierschorsgezwellen alsook niergezwellen, die, volgens Grawitz, van verdwaalde stukjes bijnierschors worden afgeleid.

Nu is men het over de juistheid van deze afleiding lang niet eens en bovendien is het toch in ieder geval van belang, te weten of men met een gezwel van de nier of van de bijnier te maken heeft. Men vermijde dus den naam hypernephroom en noeme de niergezwellen in questie voorloopig Grawitztumoren, de bijnierschorsgezwellen adenomen en carcinomen.

Daar het proefschrift handelt over de kwaadaardige bijniergezwellen zullen van de schorsgezwellen alleen de carci-

nomen worden besproken. Voor de diagnose is noodig aan te toonen: a. dat het gezwel van de bijnier(-en) uitgaat; b. dat het van de schors uitgaat.

Dit laatste blijkt uit de overeenkomst, in het type en de rangschikking der cellen, met de normale bijnierschors. Het kwaadaardig karakter dezer gezwellen moet blijken uit infiltreerenden groei in de omgeving of uit de aanwezigheid van metastasen op afstand. Onregelmatige groei toch, en atypie der cellen, zijn ook in de normale schors en de daarvan uitgaande goedaardige tumoren, adenomen, niet ongewoon.

Kwaadaardige gezwellen van het merg zijn de neuroblastomen, die uit de embryonale sympathicuscellen van het bijniermerg hun oorsprong nemen. De voor deze gezwellen typische cellen zijn de sympathogoniën, kleine donkere cellen met weinig plasma, die nog al eens op hoopjes zijn gelegen en vaak fraai zijn gerangschikt om een rond hofje, waarin zich naakte zenuwvezels bevinden. In de coupe doet zich dit voor als een rozet. Geheel overeenkomstige rozetten worden in het embryonale bijniermerg aangetroffen. Bij slechte fixatie vindt men binnen de rozet een homogene fijnkorrelige massa. De sympathogoniën zijn ook wel begeleid door heele bundels van naakte zenuwvezels. Naast het neuroblastoom, als kwaadaardig gezwel kent men twee soorten goedaardige gezwellen van het bijniermerg, te weten het chromatophoroom en het ganglioneuroom, respectievelijk uitgaand van chroomaffine-cellen en gangliëncellen, de beide celsoorten, die zich uit de sympathogoniën kunnen ontwikkelen. Dat deze gezwellen ook op andere plaatsen uit den sympathicus zouden kunnen ontstaan, behoeft geen betoog; evenmin, dat ons hier alleen de neuroblastomen van de bijnier zullen bezighouden.

Behalve de kwaadaardige schorsgezwellen, carcinomen, en de kwaadaardige merggezwellen, neuroblastomen, zijn kwaadaardige gezwellen, die van het stroma der bijnieren uitgaan, sarcomen, te verwachten. Inderdaad zijn er bijniergezwellen, die niet met zekerheid tot de carcinomen of neuroblastomen gerekend kunnen worden; zij worden uit gemis aan positieve gegevens onder den titel sarcomen, als in een rommelgroep, samengebracht. Wellicht behoort een deel van deze gezwellen tot één der beide reeds meermalen genoemde soorten, of tot een andere nog niet bekende gezwelsoort. De

herkomst dezer sarcomen moet dus voorloopig in het midden gelaten worden.

De drie soorten gezwellen van de bijnier, carcinomen, neuroblastomen en sarcomen zullen afzonderlijk worden besproken. Daarbij zal worden voorop gesteld de uitvoerige beschrijving der eigen gevallen, waarvan meegedeeld zal worden de ziektegeschiedenis, het sectie-verslag en de beschrijving der macroscopische en microscopische praeparaten. Daarna zal telkens volgen een overzicht van de betreffende literatuur. De melanosarcomen van de bijnier zullen bij de sarcomen worden besproken.

Om de bijniergezwellen in deze drie groepen te kunnen indeelen, is in het algemeen, een nauwkeurig microscopisch onderzoek noodzakelijk. Men kan echter ook van andere aanwijzingen gebruik maken. De schorsgezwellen n.l. gaan bij kinderen wellicht zonder uitzondering gepaard met opvallende groeiafwijkingen, terwijl de neuroblastomen vaak op een eigen, bijzondere wijze metastaseeren. Naar de metastasevorming zijn de neuroblastomen te onderscheiden in twee typen: het type Pepper met levermetastasen en het type Hutchison met schedelmetastasen. Het is dus met zeker voorbehoud mogelijk, de typische gevallen van deze gezwellen door klinisch onderzoek te herkennen.

Als aanhangsel is toegevoegd de beschrijving eener zeldzame afwijking, een bijnier-lipoom, met de bijbehoorende literatuur.

Op deze afzonderlijke bespreking der verschillende gezwelsoorten volgt een algemeen overzicht der klinische verschijnselen, waartoe zij aanleiding geven en van de differentieeldiagnose.

CARCINOMEN.

EIGEN GEVALLEN.

Geval A.

Carcinoma glandulae suprarenalis dextrae.

Kliniek.

Patient A, oud 34 jaar, schilder van beroep, wordt 17 November 1921 op de afdeeling van Professor Ruitinga opgenomen. Historia morbi 5091.

Anamnese. 22 November. Patient was een gezonde man, tot hij in Mei 1921 begon te hoesten. Hij schreef dit toe aan herhaaldelijk kouvatten, bij het schilderen van in aanbouw zijnde huizen. Het hoesten deed geen pijn, hij gaf niet op. Omstreeks denzelfden tijd nam zijn buik in omvang toe, waardoor hij moeilijk kon bukken. Hij werd dorstig en zweette veel. Langzamerhand werden deze klachten erger en kreeg patient ook, zoo nu en dan, in den rechter bovenbuik pijn, die naar boven uitstraalde. Door de vuist in de rechterzij te zetten, kon patient de pijn doen afnemen. De pijn wordt met een messteek vergeleken.

Patient werd spoedig vermoeid en moest zijn werk soms tijdelijk opgeven; in hoofdzaak heeft hij echter doorgewerkt tot hij, nu 3 weken geleden, het niet langer kon uithouden. De eetlust bleef goed. Patient is niet vermagerd. Geen kortademigheid. Geen hoofdpijn. Patient watert vaak en niet weinig. Aan de urine heeft hij nooit iets bijzonders opgemerkt, hij heeft geen klachten bij de loozing. Van vorige ziekten weet patient niet te vertellen. Hij gebruikt geen alcohol.

Patient is getrouwd en heeft een kindje van 9 maanden. Een tweeling is na vroegtijdige geboorte overleden.

Status Praesens. 23 November. Patient ziet er niet

ziek uit, hij heeft een flink ontwikkelden panniculus adiposus. Gewicht 59.1 K.G. Het liggen op de rechterzij is pijnlijk. Geen anaemie, geen cyanose, geen icterus, geen oedemen. Op de afdeeling is patient vaak drijfnat van het zweet. Hij heeft een lichte prikkelhoest. De pupillen zijn wijd, reageeren goed op licht en convergentie. Er is geringe exophthalmus, bij vergelijking met een foto, die een tiental jaren geleden gemaakt is, is geen duidelijk verschil te zien. De tong is vochtig, iets beslagen. Pols: frequentie 120, regulair, iets gespannen, er is een aanduiding van pulsus alternans. Het vat is te voelen, niet geslingerd. Okseltemperatuur tusschen 36.5° en 37.5°. Ademhalings-frequentie 26. Geringe lymphklierzwelling in de liezen, niet in oksels of hals. Knie en Achillespeesreflexen zijn levendig, voetzoolreflexen Strümpell. Rechts bestaan de reflexen van Rossolimo en van Mendell Bechterew. De testes doen zich normaal voor.

De borst is breed, beweegt goed bij de ademhaling. Longlevergrens verloopt rechts, ter hoogte van de 6e rib, verschuift goed. Hartpuntstoot in de 5e tusschenribsruimte, even binnen de papillairlijn. Hartdofheid 5e rib, linker sternaallijn. Hartdemping 3e tusschenribsruimte, even rechts van de rechter sternaallijn. Harttonen zuiver. Luide tweede aortatoon.

De longtoppen staan voor en achter even hoog. Ondergrenzen bij den 10en borstwervel, verschuiven goed. Percutorisch geen afwijkingen, auscultatorisch boven den longlevergrens crepiteeren.

De buik is rechts boven duidelijk opgezet. Men voelt daar een grooten tumor, die van de mediaanlijn tot in de flank reikt en van achter den ribbenboog tot een vingerbreed onder den navel. Deze tumor voelt aan als een polycystische nier. De consistentie is vast, met talrijke weekere gedeelten, het oppervlak hobbelig, de randen zijn afgerond. Een vingerbreed onder het laagste punt van den ribbenboog wordt in dezen tumor een ongeveer horizontaal verloopende groeve gevoeld, waarvan de bovengrens gevormd wordt door een scherpen, naar vorenkomenden rand, die voor den leverrand wordt gehouden. De tumor verschuift bij de ademhaling, is bij het uitademen niet te fixeeren en vertoont ballottement rénal.

De milt is niet te voelen. Overigens geen palpabele afwijkingen.

De ontlasting is vrij geregeld, meestal eenmaal per dag.

Urine. Patient watert ongeveer 3 l. per dag, het soortelijk gewicht van de urine is 1009. De urine is geel, heeft een zure reactie en bevat veel eiwit. Met azijnzuur 30% in de kou ontstaat een dik vlokkig neerslag, op het oog evenveel als bij de kookproef. Dit neerslag met azijnzuur in de kou werd bij herhaald onderzoek steeds gevonden. Het lost in overmaat azijnzuur weer op. Het sediment bevat roode bloedlichaampjes, enkele witte bloedlichaampjes, enkele hyaline en korrelcylinders, epitheelcellen, slijm, oxaalzuurkristallen. De urine bevat urobiline, geen suiker, geeft geen diazoreactie en geeft niet de kookproef van Heller.

Er bestaat dus een groote tumor in den rechterbovenbuik, die door de mediaanlijn wordt begrensd en ballotement rénal geeft, hetgeen aan een niertumor doet denken. De urine bevat eiwit en microscopisch bloed. Voor maligniteit pleiten de vergroeiïng met de lever en de pathologische beenreflexen, die als teekenen van druk op het ruggemerg worden opgevat. Vreemd voor een niertumor is het ontbreken van bloedwateren in de anamnese.

Bloedonderzoek. 22 November. Aantal witte bloedlichaampjes 9600. Differentieeltelling: Neutrophile leucocyten 87, waarvan myelocyten 0, jeugdvormen 1, staafkernige 11 en segmentkernige 75. Eosinophile leukocyten1. Basophile leukocyten 0. Lymphocyten 9½. Groote mononucleairen 2½.

Op 22 November verrichtte Dr. Boom de proef op de leverfunctie volgens Widal, die normale verhoudingen weergaf:

9 uur 55 a.m. 9550 witte bloedlichaampjes.
10 uur 200 c.M.³ melk op de nuchtere maag.
10 uur 20 10.450 witte bloedlichaampjes.
10 uur 40 12.300 witte bloedlichaampjes.

De reactie van Weinberg vond Dr. Terwen negatief, in het Centraal Laboratorium was deze twijfelachtig, zeer waarschijnlijk positief.

De bloeddruk, op 23 November met de Riva Rocci bepaald, bedraagt systolisch 180 m.M. kwik, diastolisch 120 m.M. kwik.

Het neerslag, dat de urine geeft met azijnzuur in de kou, kan ontstaan, doordat het eiwit zelf (mucine, nucleoalbumine,

nucleohistonen of nucleoproteiden), onder de gegeven omstandigheden, neerslaat of, doordat er een stof in de urine voorkomt (chondroïtine-zwavelzuur, nucleïnezuur, galzuren), die het eiwit doen neerslaan (Mörner).

Dr. Terwen kon als volgt chondroïtine-zwavelzuur aantoonen: De urine werd neergeslagen met azijnzuur, het neerslag afgefiltreerd, gewasschen en opgelost in weinig verdunde NaOH, daarna weer neergeslagen met niet te veel azijnzuur, gefiltreerd en gewasschen. Dit neerslag werd verder in gedeelten verwerkt. Een deel werd met soda en salpeter gesmolten. In de smelt was geen P^2O^5: het is dus geen echt nucleo albumine. Een ander deel werd opgelost in zeer verdunde NaOH en op het waterbad verwarmd met verdund HCl. Een deel hiervan geeft met $BaCl_2$ een duidelijk neerslag, waardoor SO_4 is aangetoond. Een ander deel vertoont reductie van Fehling's en Nijlander's oplossing bij koken: chondroïtine. Het neerslag bestaat dus uit chondroïtine-zwavelzuur, aan eiwit gebonden.

Cystoscopie. Op 25 November verricht Dr. van Capellen cystoscopie. Bij het catheteriseeren wordt een opalescente urine opgevangen, die naast eiwit ook vet blijkt te bevatten. Dit wordt aangetoond door de urine alkalisch te maken, met aether uit te schudden en het vet te kleuren met osmiumzuur. Uit beide ureteren vindt na 10 minuten een zwakke blauwuitscheiding plaats. In de blaas worden geen afwijkingen waargenomen.

Röntgen-onderzoek. Dr. Voorhoeve deelt omtrent het op 1 December verrichte Röntgenonderzoek het volgende mede: De linker nierschaduw is op de normale plaats aanwezig en in vorm en grootte normaal. Er bevindt zich in de linker nierstreek een erwtgroote schaduw, verplaatsbaar ten opzichte van de niercontour en bij sommige opnamen, op grooten afstand buiten de nierschaduw te projecteeren. Daardoor wordt bewezen, dat deze schaduw met het systema uropoieticum niets te maken heeft; waarschijnlijk is het een verkalkte klier en, krachtens de sterke bewegelijkheid, met vermoedelijken zetel in het mesenterium.

De rechter nierschaduw is slechts gedeeltelijk zichtbaar en wel de onderste helft. Uit die schaduw blijkt, dat de nier meer naar lateraal ligt dan naar links. Het gelukt niet, bij ver-

schillende opnamen, de geheele rechter nierschaduw zichtbaar te maken; bovendien is het zichtbare gedeelte lang niet zoo duidelijk gedifferentieerd, als dit gewoonlijk het geval is.

De rechter 11e rib is gebroken, op een afstand van pl.m. 3 c.M. van zijn distale einde. Er bestaat dislocatie; callusvorming is niet te zien, evenmin afwijkingen van de structuur.

Het Röntgenonderzoek toont aan:

1o. dat de nier vrijwel op de normale plaats ligt;

2e. dat van de nier zelf of van zijn onmiddelijke omgeving een sterk schaduwgevend proces uitgaat;

3o. dat dit proces met groote waarschijnlijkheid van malignen aard is, krachtens de aanwezige ribfractuur, die, naar uit de anamnese blijkt, als een spontane opgevat moet worden;

4o. pleit het behouden zijn van een deel van de nierschaduw nòch voor, nòch tegen een echt niergezwel.

Nadat patient uit de Röntgenkamer op zaal is teruggekeerd, heeft hij, voor het eerst, moeite met wateren en loost hij onder moeite een paar „flodders". Dit zijn witte, slijmachtige lichamen, die microscopisch een streperige structuur vertoonen en veel roode bloedlichaampjes bevatten. Eén bevat ook macroscopisch bloed. Door toevoegen van een weinig azijnzuur wordt de streperigheid duidelijker, deze lichamen lossen op in alkali, slaan met zuur weer neer. Door staan in de met zoutsolutie verdunde urine zijn ze den volgenden dag opgelost. Het is dus slijm. Later vertoont de urine dit nooit weer.

Op 3 December wordt op den bodem van een potje urine een vliezig neerslag van calciumphosphaat gevonden: het valt bij schudden uiteen, lost gemakkelijk op in azijnzuur; deze oplossing geeft met uranylacetaat een vlokkig neerslag, eveneens een neerslag met kaliumoxalaat. In het urinesediment worden ook de schotsvormige kristallen van calciumphosphaat gezien.

Omstreeks midden December begint patient te klagen over pijn links in den buik en blijkt het, dat daar ook een groote tumor ontstaan is, die tot 3 vingers onder den ribbenboog reikt. De tumor in de rechter buikhelft is niet merkbaar veranderd. Patient hoest nog veel, doch geeft niet op. De temperatuur is normaal, een enkele keer subfebriel; op 18 December tijdens een angina catarrhalis 38.8°. De pols is 120,

ademhaling 28. Sinds de opname is patient 1 K.G. lichter geworden. 31 December gaat patient op verzoek naar huis.

Tweede opname. 6 Maart 1922, des avonds wordt hij, succumbeerende, weer opgenomen.

Hij heeft thuis spoedig dikke beenen gekregen, heeft veel buikpijn gehad en is erg benauwd geworden. Zijn toestand werd ondragelijk. Er is sterk oedeem van de beenen en van het onderste gedeelte van den romp. In den buik zijn groote tumoren door te voelen. De pols is frequent, 140, ademhaling 32, temperatuur 38°.

De urine is zuur, bevat eiwit en urobiline en geeft een neerslag met azijnzuur in de kou.

7 Maart overlijdt patient.

Samenvatting. In de ziektegeschiedenis van dezen 34 jarigen patient staat een kwaadaardig gezwel van de rechter nierstreek op den voorgrond. Hardnekkig hoesten, het eerste symptoom, wordt misschien reeds door longmetastasen veroorzaakt. Een gezwel in de nierstreek en pijn zijn aanwezig; het derde hoofdverschijnsel van maligne niertumoren bloedwateren ontbreekt althans macroscopisch.

Voor maligniteit pleitten bij de opname reeds de vergroeiing met de lever en de pathologische beenreflexen rechts. De spontane fractuur van de 11e rib rechts is nog een aanwijzing, en het verdere verloop laat aan de kwaadaardigheid van het gezwel geen twijfel. Patient is gedurende de opname in het ziekenhuis een weinig in gewicht afgenomen. Van cachexie is eigenlijk geen sprake. De urine bevat veel eiwit — er is geen reactie van Esbach vermeld — verder chondroïtinezwavelzuur, waardoor het eiwit in de kou neerslaat, en urobiline. Het sediment bestaat uit roode bloedlichaampjes, enkele witte bloedlichaampjes, enkele cylinders en epitheelcellen.

De urobilinurie kan door levermetastasen of door bloeding in den tumor verklaard worden. Er is polyurie, de hoeveelheid urine per 24 uur is 3 Liter; het soortelijk gewicht 1009, is in overeenstemming met die hoeveelheid. Patient heeft veel dorst. Hij zweet sterk. De pols is frequent. De bloeddruk is 180 m.m. kwik. De temperatuur is subfebriel. Het bloedsuikergehalte is niet bepaald. Cystoscopisch wordt na 10 minuten, links en rechts, een zwakke blauwuitscheiding gezien. Röntgenonderzoek toont aan, dat onder een sterk schaduwgevend

proces, de onderste helft van de rechter nier, naar lateraal verplaatst, is zichtbaar te maken. Patient overlijdt 10 maanden na het optreden van de eerste symptomen. Voor den dood zijn sterke oedemen ontstaan.

Obductie.

Verslag van de obductie, No. 6699.

Inspectie: Cadaver van een man van middelbaren leeftijd, in matigen voedingstoestand. De huid is bleek, geen icterus, geen cyanose. Livores duidelijk. Rigor mortis overal aanwezig. Sterk oedeem van beide beenen. De buik opgezet. Pupillen beiderzijds rond, staan in middenstand, even wijd. Uit den mond komt bloederig, waterig, schuimend vocht. Geen klierzwellingen te voelen. Op den onderbuik beiderzijds sterke striae. Genitalia externa zijn oedemateus. Er bestaat een duidelijke phimosis.

Buiksitus. De lever komt een handbreed onder den ribbenboog uit, twee handbreed onder den processus X. Stand van het diaphragma: rechts 4e rib, links 4e intercostaalruimte. Het net is matig vetrijk, ligt in elkaar gefrommeld op het colon transversum, dat in enkele lissen verloopt. De maag is in situ niet te zien. Dunne darmlissen zijn niet opgezet, grootendeels leeg. Darmserosa dof, vertoont vaatinjectie en gedeeltelijk fibrinebeslag. De appendix ligt opgeslagen achter het coecum. In de buikholte bevinden zich eenige c.M.^{3} troebel geelrood vocht, met fibrinevlokken en geleiachtige stukjes. Tusschen de linker leverkwab en het diaphragma bevindt zich een, naar beneden door het vergroeide net afgesloten, holte, die aan boven- en buitenzijde door de milt begrensd is en $\pm$ 60 c.M.^{3} dik, vloeibaar, bruinrood, troebel, etterig vocht bevat. Het mesocolon transversum vertoont sterk fibrinebeslag, evenals het ligamentum gastrocolicum. De rechter buikzijde is ingenomen door een meer dan manshoofdgroote tumor, die met de onderlevervlakte, galblaas, flexura colica dextra en duodenum en met den buikwand vergroeid is. De tumor reikt tot aan de mediaanlijn, zijn oppervlak is grof hobbelig.

Borstsitus. De longen reiken in de mediaanlijn twee vingers uit elkaar. De longen zijn aan den achterkant met enkele stevige adhaesies met den borstwand vergroeid. Geen vrij vocht in de borstholten.

Hart. Het hartezakje is van binnen en van buiten normaal, bezat eenige c.M.^{3} helder vocht. Ostia venosa beiderzijds normaal toegankelijk. Het foramen ovale is gesloten. De valvula mitralis is dun, flotteert goed, de aortakleppen functioneeren goed, zijn op den sluitingsrand gevensterd. De tricuspidalis is zonder afwijkingen , de pulmonalis sterk gevensterd. De hartspier is zeer bleek, niet troebel, geen fibrosis, geen vervetting. Het hart is spitsconisch, de punt wordt gevormd door den hypertrophischen linker ventrikel. Het epicard vertoont geen afwijkingen. De maten van het hart bedragen: LV 20 m.M. AO. 69 m.M. RV 5 m.M. P 77 m.M. Gewicht 440 gram. Het begin van de aorta is zonder eenig spoor van sclerose of een andere afwijking.

Longen. De linkerlong is bezaaid met knobbeltjes, van erwtot nootgroot, aan den hilus bevindt zich een mansvuistgroote knobbel, die vast aanvoelt en op doorsnee partijen van verschillende kleur en consistentie laat zien. Op enkele plaatsen is het weefsel wit, vast en fibreus, op andere plaatsen bloederig verweekt en bruingeel gekleurd. De kleur herinnert aan die van de bijnierschors, op enkele plaatsen ook aan de kleur van okercysten. Over alle knobbeltjes verloopt de pleura, die overal glad en glanzend is. Op doorsnee blijkt een deel van de long atelectatisch te zijn. Ook hier zijn overal bolvormige geelwitte knobbetjes te zien, die uit het longparenchym uitpuilen. Overigens schijnt het longweefsel normaal te zijn, is niet gemakkelijk verscheurbaar, niet geïnfiltreerd, goed luchthoudend. De rechterlong is over het algemeen als de linker. Alleen zijn de veranderingen nog sterker. Het tumorweefsel neemt nog meer plaats in, het longweefsel is nog meer gereduceerd. De onderkwab bestaat bijna geheel uit tumorknobbels, maar ook hier is nergens de serosa doorbroken. Aan de voorvlakte van de rechterlong zijn vele erwtgroote gedeeltelijk kortgesteelde knobbeltjes te zien, met glad en glanzend oppervlak. De kleur van deze gezwelletjes is zeer wisselend, grijswitgeel en geelrood, donkerrood. De trachea en hoofdbronchus zijn geheel door vaste klierpaketten omgroeid.

Aan de pleura costalis en diaphragmatica zijn beiderzijds vele tot hazelnootgroote, wratachtige knobbeltjes te zien, die alle subsereus liggen.

De 11e rib is in het midden gebroken.

De *milt* is normaal van vorm, consistentie te week, De kapsel is dof, toont grijswitte plaques en ruwe verdikkingen. Aan de onderzijde, waar de milt de bovenbeschreven holte begrenst, is de kapsel veelvoudig verscheurd; bij druk op de milt, puilt hier pulpa uit en dik vloeibaar, bruinrood vocht. Op doorsnee blijken de milt-follikels grijs en vergroot, vaten en trabekels zijn slecht te zien. De pulpa is donkerrood, zeer week en sterk adhaerent aan het mes. Gewicht 250 gram.

Oesophagus zonder afwijkingen. De maagwand is dun, geen afwijkingen aan het slijmvlies. Het duodenumslijmvlies is sterk bloederig en in het onderste gedeelte gallig verkleurd. Het slijmvlies van het jejunum en van het ileum is gelijkmatig lichtrood, met enkele kleine bloedinkjes. De appendix is 8 c.M. lang en ½ c.M. dik, toont geen afwijkingen. Colon en rectum geheel normaal.

Tumor. De adhaesies tusschen tumor en lever, duodenum en colon zijn gemakkelijk stomp los te maken. De tumor blijkt met de rechter nier vast vergroeid te zijn. De rechter ureter is vrij. Aan den medialen kant is de tumor met de vena cava vast verbonden. Uit de vena suprarenalis dextra puilt een onregelmatig hobbelige prop, schijnbaar uit tumorweefsel bestaande, in de vena cava uit. De bijnier is niet te zien. De tumor weegt 2750 gr.

Op doorsnee blijkt de tumor uit vele noot tot appelgroote ronde knobbels te bestaan, die verschillend van consistentie en kleur zijn. Geelwitte glazige necrotische partijen wisselen af met grijsrose vochtige deelen, met verweekingshaarden en versche en oude bloedingen. Vele plaatsen zijn door het veranderde bloedpigment roodbruin, bruin en oranje geel verkleurd.

Aan den buiten onderkant van het gezwel zit de *nier;* ze is slechts weinig veranderd. Alleen de bovenpool van de nier is samengeperst en gedeformeerd. De nierteekening is duidelijk, de schors promineert boven het merg. Het nierbekken is fraai. Ureter en vena renalis zijn te sondeeren en vrij. De linker nier is vergroot, gewicht 275 gram, gemakkelijk uit beide kapsels te verwijderen. De oppervlakte is glad, bruinrood, de teekening duidelijk. Op doorsnee is de schors breed. De schorsteekening is grof maar regelmatig en zeer duidelijk, de schors ligt hooger dan het merg. Het nierbekken is niet verwijd, vertoont echter sterke vaatinjectie.

De *linkerbijnier* is normaal van vorm en consistentie en kleur. Gewicht 7 gram.

De *lever* is zeer groot en vertoont den vorm van den geheelen middenrifkoepel. Op de bovenvlakte van de rechterkwab is een diepe diaphragmagroeve. Het leveroppervlak is grofhobbelig, toont op vele plaatsen subcapsulaire bloedingen en subcapsulair liggende, grijswitte gezwelknobbels en overigens sterke rotting. Op doorsnee worden groote geelwitte tumormassa's zichtbaar, die in den vorm van kleine en groote bollen de lever geheel doorzaaien en in de rechterkwab, waar de tumor aan de lever adhaerent was, een kinderhoofd grooten bol vormen, waarin necrose, bloeding en levend tumorweefsel door elkaar zijn te zien. De tumormassa's promineeren sterk op doorsnee. Het leverweefsel laat geen teekening herkennen. Gew. 3500 gram. De galwegen zijn goed doorgankelijk. De galblaas is normaal, de inhoud is donkergroene, dradentrekkende gal en een achttal hagelkorrel tot erwtgroote steentjes, van geelbruine kleur en onregelmatig oppervlak.

De blaas bevat enkele c.M.^{3} sterk troebele urine, de wand is normaal dik. Het slijmvlies is iets geïnjiceerd en hypostatisch. Zaadblaasjes, testes en prostaat zonder afwijkingen.

Aorta geen afwijkingen, geen arteriosclerose.

Microscopie. De tumor is opgebouwd uit groote, polymorphe, protoplasmarijke cellen, die op epitheelcellen, b.v. levercellen, gelijken. Soms mitosen. In de tumorcellen zijn op vele plaatsen door Sudan III roodgekleurde korreltjes te zien, die niet dubbelbrekend zijn. De tumor massa's vormen overal solide knobbels, waarin de celbalkjes spiraalvormig en concentrisch gerangschikt zijn. Daartusschen bevinden zich bloedrijke vaten en, soms meer, soms minder, dunne bindweefselvezels, die het tumorstroma vormen. Er zijn necrotische plekken en bloedingen zichtbaar. De metastasen vertoonen geheel denzelfden bouw als de primaire tumor.

Anatomische diagnosen. Tumor glandulae suprarenalis. Metastases tumoris subpleurales, in pulmonibus et in hepate. Peritonitis chronica cum abscessu peritoneï. Hypertrophia ventriculi sinistri cordis. Cholelithiasis. Phimosis.

Van deze obductie zijn bewaard de tumor van de rechter

bijnier met de rechter nier, de linker bijnier, de linker nier en een aantal metastasen in verschillende organen, waarvan de beschrijving volgt.

Museumpraeparaten.

Mus. 1152 K. Tumor en rechter nier, linker nier.

Tumor en rechter nier.

Het praeparaat vertoont een ongeveer eivormigen, manshoofd-grooten tumor waarvan de lengte 19½ c.M., de dikte 11½ c.M. en de breedte 18 c.M. is. Aan de boven en ondergrenzen gemeten, is de breedte respectievelijk 7 en 14½ c.M.

Aan de onderzijde van den tumor wordt lateraal de convexiteit van de rechter nier waargenomen, die aan de voorvlakte over twee, aan de achtervlakte over drie vingerbreedten vrij ligt. Op de grens van nier en tumor bevindt zich veel perirenaal vet. Aan de voorvlakte is de tumor voor een groot deel door serosa bedekt, waarin hier en daar vaatteekening te zien is. Twee vingerbreedten van den medialen bovenhoek bevindt zich een schuin verloopende band van groene rottingsverkleuring. De achtervlakte van den tumor is hier en daar met vet bekleed. Op deze vlakte, en ermee vergroeid verloopt de vena cava inferior, van ongeveer 3 c.M. onder het midden van den tumor tot den medialen bovenhoek, waar uit een griffeldikken zijtak, die in den tumor verloopt, een poliepvormigen thrombus, te voorschijn komt, lengte 2½ c.M., grootste dwarse afmeting 2 c.M., week, met vastere gedeelten, grijsgeel van kleur, met troebelgele plekjes. Deze vene wordt voor de vena suprarenalis gehouden. Aan het andere, onderste einde ontvangt de vena cava de vena renalis, die over haar heele verloop, ongeveer 7 c.M., door tumorweefsel is omgeven.

Uit de vena renalis komt een ongeveer 3 m.M. dikke en 8 m.M. lange bruinroode thrombus te voorschijn. Een vingerbreed lateraal van de vena renalis verloopt in gelijke richting de arteria renalis, die, eveneens door tumor-weefsel, zijn weg naar het nierbekken vindt. De ureter is normaal van voorkomen en bevindt zich aan de achtervlakte op de grens van nier en tumor. De tumor is onregelmatig hobbelig, vast van consistentie met weeke plekken, grauwwit van kleur met op veel plaatsen

roode verkleuring en bruine en troebel geelwitte vlekken en vlekjes.

Op doorsnee blijkt de tumor te bestaan uit een aantal afzonderlijk afgekapselde rondachtige gezwellen, waarvan de onderlinge afgrenzing naar het midden toe bijna geheel te loor gaat. De kleur is op doorsnede grauw met paarsbruine, witte, gele en troebel geelwitte partijen. De consistentie is vast, met hier en daar brokkelige weekere gedeelten. De grootte der afzonderlijke knobbels varieert van erwt tot meer dan mandarijngrootte. Sommige zijn bijna rond, andere platgedrukt, zoodat de vorm gelijkt op een driehoek of een halve maan. In de meeste liggen de verschillende partijen excentrisch om elkaar gerangschikt,soms zijn zij door een smal bruin randje van elkaar gescheiden.

De rechter nier is met een bijna plat vlak over 10.3 c.M. met den tumor vast vergroeid en heeft de volgende afmetingen: 11x5½x4½ c.M. De nier is iets te groot en vast van consistentie. Het oppervlak is glad, met de kapsel bedekt. Op doorsnee is de teekening grof, het merg is bleekrood van kleur, de schors in de bovenste helft bleekgeelrose, in de onderste helft geelwit. Glomeruli zijn, als roode stipjes, hier en daar juist te zien. De vaten doen zich normaal voor. Het nierbekken vertoont vaatinjectie. Het subpelvaire vet is goed ontwikkeld. Bij sondeeren van de vena renalis komt de sonde onder den bovenbeschreven thrombus in de vena cava inferior uit.

Resumé. Tumor, niet van de nier uitgaande, omkapseld, hobbelig met hyperaemie, bloeding, gele pigmentatie als rest van bloeding, necrose zoowel van bloedrijke als bloedarme gedeelten en enkele plekken van verweeking, doorgroeid in een vier vingers boven de vena renalis gelegen vena. De bijnier is niet gevonden. De tumor wordt dus voor een bijniertumor, de zooevengenoemde vena voor de vena suprarenalis gehouden.

De *linker nier* is groot, normaal van vorm, vast van consistentie. De maten bedragen: 13 x 6½ x 5½ c.M. Het oppervlak waarvan de kapsel grootendeels is verwijderd, is glad, grauwrood van kleur, met duidelijke stellulae Verheyniï. Aan den hilus geen bijzonderheden. De doorsnede vertoont een duidelijke, grove teekening. De schors is geelgrijs, met als roode stipjes goed zichtbare glomeruli, het merg is bleekrood van kleur. De vaten zijn op doorsnee normaal. Het nierbekken vertoont vaatinjectie. Er is veel subpelvair vet.

Mus 1152 j. Tumormetastasen in verschillende organen.

De *rechter long* is met de trachea en den linker hoofdbronchus samen uitgenomen. Het slijmvlies van deze luchtwegen, die van achteren zijn opengeknipt, vertoont een diffuse, roode verkleuring. Tusschen de trachea eenerzijds en den arcus aortae en de vena cava superior anderzijds bevindt zich een mandarijngroote tumorknobbel. Een even groote knobbel ligt onder de bifurcatio tracheae. Deze knobbels, de in tumor veranderde paratracheale en hilusklieren, zijn matig vast van consistentie en vertoonen uitgebreide geelwitte velden en donkere blauwe tot paarse partijen. Voor en boven de hilus van de rechter long wordt een kastanjegroote tumorknobbel aangetroffen, de bronchusklier, die over een groot gedeelte aan de long is verbonden. De bronchi vertoonen geen tumoringroeiïng, de vaten evenmin. De long is groot, in drie kwabben verdeeld, die alle veel metastasen bevatten, welke zich zeer verschillend voordoen. De pleura is op vele plaatsen verdikt, gedeeltelijk met fibrine bedekt en vertoont vergroeiïngen zooals o.a. tusschen boven- en middenkwab. De kleur van de long is violet met zwarte pigmentvlekken en strepen.

De bovenkwab is groot, normaal van vorm, vast elastisch van consistentie, luchthoudend, met langs den voorrand plaatselijk emphyseem, langs den onderrand atelectase. Aan de zijvlakte ziet men talrijke, platte aanhangsels, die als paddestoelen, met een korten steel op de pleura zijn bevestigd. Zij zijn bleekpaars van kleur, de grootte wisselt van gierstkorrel tot ruim linzengrootte. Naar voren toe en op de mediale vlakte overwegen geelwitte kleinknobbelige metastasen, vast elastisch van consistentie, die soms voor meer dan de helft boven de pleura uitpuilen. Eén, aan den rand gelegen, puilt zoowel op de vóór, als op de ondervlakte uit. De grootte van deze knobbels wisselt van hennepkorrel tot hazelnootgrootte. Aan de achter- en ondervlakte bevinden zich, behalve enkele kleine pleurametastasen, ook enkele grootere, dieper gelegen, die den uitwendigen vorm van de long slechts weinig veranderen.

De middenkwab is bijna geheel atelectatisch; de vorm wordt grootendeels bepaald door grofknobbelige metastasen. De twee grootste zijn ongeveer kastanje-groot, geelwit van kleur en puilen zoowel op de vóór- als op de ondervlakte resp. mediale vlakte uit. De longrand verloopt als een dun vliesje langs deze

tumoren. Verder bevinden zich aan de oppervlakte zeer veel kleinere metastasen, die voor een groot deel uitpuilen, soms, zooals aan de mediale vlakte, als besjes aan de long hangen. De kleinste zijn bleekpaars van kleur, de grootere over het algemeen troebel geel en weeker van consistentie. Aan de ondervlakte worden enkele platte pleurametastasen gezien.

De onderkwab heeft grofweg zijn vorm behouden, is vast van consistentie, alleen in het bovenste gedeelte nog wat luchthoudend. De onderrand is atelectatisch, hier en daar met emphyseem. Door het longweefsel verspreid, voelt men een aantal tot appelgrootte knobbels, die slechts weinig boven het oppervlak promineeren. Langs de randen en vooral aan de ondervlakte bevinden zich enkele, die verder buiten de pleura uitsteken.

De *lever* is op de gewone wijze in schijven gesneden, waarvan de bovenste achterste is bewaard. Deze is 18.7 c.M. lang, 14 c.M. breed en 5.5 c.M. dik en bevat alleen rechterkwab. De vorm is ongeveer normaal, de consistentie is vast met weekere gedeelten, daar waar de tumor aan de oppervlakte komt. Aan de bovenvlakte is nog een stuk van het diaphragma en van de vena cava aanwezig. De lever heeft een licht roodbruine kleur, met puntvormige roode vlekjes. Het niet door peritoneum bedekte gedeelte, met de omgeving, is door pseudomelanose donker gekleurd. Aan de oppervlakte ziet men enkele, niet promineerende, knikkergrootte, geelwitte tumorknobbels. De geheele rechterrand wordt door een grooten tumorknobbel ingenomen, die gedeeltelijk door een laagje leverweefsel is overkleed. De tumor is weeker van consistentie dan de lever. De achtervlakte van de lever is onregelmatig hobbelig door metastasen.

De doorsnede vertoont bruinrood tot lichtbruinrood leverweefsel met grove teekening, te midden waarvan drie ronde, kastanjegroote en een aantal kleinere, tot rijstkorrel-groote tumorknobbeltjes zijn gelegen. Deze knobbels promineeren sterk, zijn massief en licht-bruin-geel van kleur. De rechterrand wordt ingenomen door een conglomeraat van tumorstukken, bleekbruingeel van kleur met bijna witte, troebele gedeelten, waartusschen geen leverweefsel is te bekennen. De kern wordt gevormd door een appelgroote knobbel met massieve en vezelige gedeelten en in het midden een weefsel, dat troebel is en bijna wit van kleur, gelijkend op een grillig begrensde zeef (necrose). Daar-

omheen, aan de vóór- en linkerzijde zijn enkele kleinere, platgedrukte knobbels gelegen. Deze knobbels zijn vrij week, behoudens enkele grauwe gedeelten die vaster van consistentie zijn. Aan den achterkant bevindt zich een dergelijk conglomeraat van tumorknobbels, waarvan de grootste, die als een mandarijn zoo groot is, uit drie kleinere opgebouwd schijnt. De tumorknobbels schijnen afgekapseld. De kleur is geelwit met enkele grauwe plekken. Verschillende van deze knobbels vertoonen necrosehaarden. Hier en daar wordt een roode kleur tengevolge van bloeding of een bruingele kleur als rest van bloeding gezien.

Uit de *linker long* is een vuistgroote tumor uitgesneden. Deze is gedeeltelijk met pleura bedekt, hier en daar ziet men nog een randje longweefsel, waarin geheel zooals in de rechter long, gierstkorrel tot erwtgroote, bleekpaarse en geelwitte tumor knobbeltjes voorkomen. De groote tumorknobbel is glad van oppervlak, gedeeltelijk wat onregelmatig hobbelig door kleine tumoren, die in den grooten zijn ingebed. De consistentie is vast elastisch met weeke partijen. Op doorsnede blijkt de knobbel te bestaan uit kastanje-groote tumoren, die elkaar blijkbaar hebben platgedrukt. Deze tumoren zijn grootendeels afgekapseld en excentrisch uit verschillende lagen opgebouwd, die in hoofdzaak bleekgeel en geelgrauw van kleur zijn en waartusschen door bloeding roode, lichtbruine en geelgekleurde en door necrose troebel geelwitte partijen voorkomen.

De *linker bijnier* ziet er fraai uit. Afmetingen 5.1 x 2.3 x 0.3 c.M.

Een rechthoekig stuk *middenrif* van 7 x 8 c.M. is aan de peritoneale zijde glad, doch vertoont in de pleura diaphragmatica talrijke gierstkorrel tot halve-boongroote tumoren, die bleekgeel van kleur zijn en matig week van consistentie. Meestal zijn deze metastasen in kleine groepjes gelegen.

Microscopie.

Behalve de reeds bij de obductie vervaardigde coupes, die in de verzameling aanwezig waren, werden van de museumpraeparaten opnieuw coupes gemaakt en beschreven.

In het algemeen zijn van de verschillende praeparaten op een groot aantal plaatsen stukjes voor onderzoek uitgenomen.

Waar mededeelingen over de techniek ontbreken, betreft de beschrijving paraffinecoupes, gekleurd met haemateine eosine.

Hetzelfde geldt voor de volgende gevallen.

De *primaire tumor* is afgekapseld en wordt door vrij dikke bindweefselschotten in verschillende velden verdeeld. Dit bindweefsel is veelal fibrillair, op andere plaatsen is het losmazig, soms bevat het vrij veel vetweefsel.

Slechts op enkele plaatsen is het jong bindweefsel met veel fibroblasten. De tumorvelden kenmerken zich door grooten kernrijkdom; het stroma bestaat bijna uitsluitend uit, over het algemeen talrijke capillairen, en verspreid tusschen de cellen enkele fijne bindweefselvezels, en -kernen.

De tumorcellen zijn polymorph. De kern is groot 2 tot 3 x zoo lang en zoo breed als een lymphocytenkern, meestal min of meer rond, soms langwerpig van vorm. De kernen zijn veelal vrij fel gekleurd, met een duidelijk onregelmatig chromatinenet, en een kernlichaampje. Op andere plaatsen is de kernkleuring zoo intensief, dat geen differentiatie te zien is. Het protoplasma is wisselend in grootte, over het algemeen goed ontwikkeld, ongeveer 1½ maal de diameter van de kern. Het cellichaam is rond, veelhoekig, een enkele maal spoelvormig, bleek paarsrose gekleurd. Het is fijn korrelig, vaak zonder, op andere plaatsen met een aantal, vaak groote, vacuolen, waarvan de inhoud is verdwenen. In Soedancoupes blijkt deze inhoud, althans voornamelijk, vet te zijn. Een betrekkelijk klein gedeelte van dit vet is dubbelbrekend. Het meest voorkomende beeld is dat van groote, veelhoekige epitheelcellen, in onregelmatige, vertakte balkjes gerangschikt, die vaak vlak naast elkaar zijn gelegen, zoodat een oppervlakkige gelijkenis met de zona fasciculata van de bijnierschors of met leverweefsel bestaat. Ook wel zijn de cellen meer rond en gelijkt de bouw op de zona reticularis. Er zijn vrij veel mitosen. Hier en daar treft men een groote cel aan met een of twee groote kernen. Daartegenover staan verschillende plekken, waar de celkernen kleiner zijn ($1\frac{1}{2} - 2 \times$ de diameter van een lymphocyt) lichter van kleur, met fijner regelmatig chromatinenet en waarvan het plasma rose is, fijnkorrelig zonder vacuolen. Soms vormen zij een syncytium. Deze cellen worden gevonden op de grens van necrotische partijen. Aan den rand van de necrose worden ook bleeke tumorcellen gevonden, waarvan de kernen periphere kernhyperchromasie en een groot, lichtrood kernlichaampje vertoonen. Pyknose en karyolysis worden daar

ook gezien. Er zijn zeer uitgestrekte velden van necrose, van bijna geheel necrotische tumorknobbels zijn soms alleen de randen nog levend, vaak ook zijn mantels tumorweefsel om de vaten gespaard. De celstrengen in deze mantels staan loodrecht op den vaatwand, zoodat men bijna van een perithelioma zou spreken. In de necrotische partijen zijn de bindweefselschotten en bloedvaten soms nog min of meer behouden, de laatste vertoonen hier en daar thrombose. In een necrotisch gebied bevindt zich een donkerblauw gekleurde kalkhaard met spleten van cholesterine kristallen. Langs de randen geeft deze haard ijzerreactie. De tumor is vaatrijk.

Uitgebreide bloedingen vindt men zoowel in den tumor als in de necrose en in het bindweefsel. Ook resten van bloeding treft men in alle drie weefsels aan, in den vorm van geelbruin pigment, dat grootendeels fraaie ijzerreactie geeft. Dit pigment bevindt zich gedeeltelijk vrij in de weefsels, gedeeltelijk ligt het in sterk opgezwollen phagocyten. Een fraai beeld ontstaat, waar deze phagocyten verspreid in losmazig bindweefsel zijn gelegen. De tumorvelden zijn aan hun peripherie min of meer begrensd, hier en daar echter dringen zij onregelmatig in het omringende bindweefsel door. De vaten vertoonen soms tumor ingroeiend binnen het lumen. Ook wel vindt men enkele groepjes tumorcellen vrij in het bloed. Hier en daar bevat de tumor een weinig kleincellig infiltraat. Aan de onderzij van den tumor wordt buiten de kapsel een kleine lymphklier aangetroffen, die rondom langs den rand tumorweefsel bevat, dat dus gelegen is in den peripheren lymphsinus.

De tumorthrombus in de vena suprarenalis is grootendeels necrotisch, een klein stukje is duidelijk herkenbaar tumorweefsel.

Van de rechternier is de tumor door een dikke kapsel gescheiden.

De *lever* vertoont vele groote en kleine, in hoofdzaak ronde metastasen, die niet zijn afgekapseld, en omgeven zijn door platgedrukte, in concentrische lamellen gerangschikte levercellen, soms ook door bindweefsel, waarin galgangen aanwezig zijn. Eén metastase lijkt afgekapseld, bij nader toezien blijkt deze zich in een groote vena ontwikkeld te hebben. In de buurt bevindt zich een obtureerende tumorthrombus in een klein portatakje, dat in een Kiernan's driehoekje is gelegen.

De bouw van de metastasen komt overeen met dien van den primairen tumor. Ook hier liggen de cellen in vertakte rijen en in meer diffuse velden met goed ontwikkeld capillairsysteem, overigens zoo goed als zonder stroma. Vooral in de kleine metastasen ziet men fraai, hoe de tumor de levercellen opzij dringt, zoodat soms een knotsvormige tumorspruit door een halve maanvormig leverbalkje wordt begrensd. Ook vindt men op verschillende plaatsen in den tumor, bij wijze van trabekels verloopende leverbalkjes. Langs den rand van de knobbels ziet men soms, hoe de tumor zich uitbreidt in de levercapillairen.

De tumorcellen zijn op sommige plaatsen sterk vervet, op andere plaatsen in het geheel niet. Ook in deze praeparaten worden groote necrosen in den tumor gevonden; bloedingen en resten van bloedingen vindt men in lever, tumor en necrose. Soms is door de bloeding het leverweefsel zoodanig uiteengedrongen, dat de afzonderlijke leverbalkjes als spangen door de bloeding reiken. Daarnaast vind men in deze bloedingen kleine, fraai ronde tumorknobbeltjes.

De bloedvaten van de lever bevatten hier en daar enkele tumorcellen. Het intacte leverweefsel vertoont in wisselende mate stuwing en vervetting.

De *longmetastasen* zijn door platgedrukt longweefsel omgeven. Het microscopisch beeld komt overeen met het boven beschrevene. Aan de peripherie der tumorknobbels is, vooral met elastica kleuring, hier en daar nog een rest van de longstructuur te zien. Op sommige plaatsen vormen de metastasen uitstulpingen in de bloedvaten. In het macroscopisch intacte longweefsel vindt men nog al eens tumorcellen los of in groepjes in de capillairen. Ook zijn er kleine veldjes van tumorpneumonie. Verder vertoont de long plaatselijk sereuscellige pneumonie en interstitieele pneumonie. In andere gedeelten is het longweefsel normaal; zoowel in long als in tumor bestaat bloeding. In een vrij groote longarterie, buiten de metastasen, bevindt zich een aan den wand vastzittenden langen smallen tumorthrombus.

De *subpleurale metastasen* vertoonen geheel denzelfden bouw als de metastasen in andere organen.

Van de *nieren* is de kapsel een weinig verdikt met enkele intrekkingen, waaronder een weinig kleincellig infiltraat en enkele hyaline glomeruli gevonden worden.

In de glomeruluskapsel bevindt zich vaak een weinig exsu-

daat. De tubuli contorti I vertoonen parenchymateuze degeneratie. Hier en daar ziet men hyaline cylinders, minder vaak kalk cylinders. Er is een gering te veel aan bindweefsel. Rechts is er ook oedeem van het interstitium. De middelgroote arteriën vertoonen een matige intima verdikking. Er zijn geringe arteriosclerotische veranderingen.

De *linker bijnier* is ook microscopisch geheel normaal.

Drie *ribben* zijn bij de obductie uitgenomen. Een vertoont een versche fractuur, een andere een door callusvorming genezen fractuur. De derde rib grenst aan een subpleurale metastase. Nergens is tumorvorming in het bot te zien.

Bespreking.

Bij dezen 34-jarigen patient werd op de plaats van de rechter bijnier een manshoofdgroote tumor aangetroffen, die uit een groot aantal afzonderlijk afgekapselde knobbels is opgebouwd. Deze tumor is vergroeid met de overigens intacte rechter nier, met de flexura colica dextra, de vena cava, de ondervlakte van de lever en de galblaas. De lever, longen en pleura bevatten een groot aantal kleinere knobbels, die in de rechter leverkwab tot een kinderhoofd-groot conglomeraat zijn samengegroeid. De rechter bijnier is niet gevonden. De linkernier en bijnier vertoonen geen tumorvorming. De toestand der wervels is niet vermeld. Er zijn eenige ribfracturen, echter geen metastasen in de ribben.

Microscopisch doen de gezwellen zich voor als een carcinoma, dat is opgebouwd uit vrij groote cellen met goed ontwikkeld korrelig, vaak vervet protoplasma. De kern heeft ongeveer 2—3 maal de diameter van een lymphocytenkern, de diameter van het plasma is gemiddeld ruim 1½ maal die van de kern. Deze cellen zijn gerangschikt tot fasciculi, die veelal radiair om de zeer talrijke vaten zijn gericht, ook wel in alveolen zijn gegroepeerd. Het microscopisch beeld vertoont aldus een gelijkenis met bijnierschors en leverweefsel.

In de verschillende gezwellen bestaan uitgebreide bloedingen en necrosen.

De microscopische bouw van den tumor en de samenstelling van de levertumoren uit een groote knobbel rechts en kleinere verspreid, doen een oogenblik de vraag rijzen of men soms te maken kan hebben met een levertumor en wel een carcinoma.

Bij nader inzien is dit zeer onwaarschijnlijk. Een eenzijdige metastase in de bijnier, van zulke afmetingen, is weinig aannemelijk.

Redelijker is het den bijniertumor voor primair te houden, want dit is de grootste tumor, deze vertoont de meest uitgebreide regressieve veranderingen en is in de vena suprarenalis doorgegroeid. De doorzaaiïng van lever, longen en pleura maakt geheel den indruk metastatisch te zijn. De groote gelijkenis met de normale bijnierschors stempelt dezen bijniertumor tot een carcinoma corticis.

De long- en levermetastasen zijn haematogeen ontstaan, een deel van de levermetastasen misschien lymphogeen. Vanuit de long is de tumor in de regionaire lymphklieren en in de pleura uitgezaaid.

Bij dezen patient werden geen groeiafwijkingen waargenomen.

Geval B.

Carcinoma glandulae suprarenalis sinistrae.

Kliniek.

Patient B., 59 jaar oud, van beroep sigarenmaker, wordt 1 September 1920 op de afdeeling van Professor Ruitinga opgenomen. H.M. 1392.

Anamnese 2 September. Patient is opgenomen wegens last met wateren en pijn in de lendenen en onderbuik. Klachten bij het wateren heeft hij reeds tien jaar, n.l. veel aandrang, dikwijls wateren, doch weinig tegelijk en branderigheid bij het wateren. Langzamerhand zijn deze klachten erger geworden. Vijf weken geleden is patient bedlegerig geworden. De buik en het hoofd waren opgezet. De beenen zijn niet dik geweest. Deze zwelling is teruggegaan en verdwenen. Patient ging hoesten en opgeven. Benauwd is hij niet geweest. De laatste drie weken is patient erg lusteloos en kreeg hij in de lendenen en onderbuik pijn, die naar den penis uitstraalt. Sinds een week is hij heesch. Patient kon moeilijk loopen. De eetlust is goed, maar niet overdreven. Hij is niet erg dorstig. Sinds hij te bed ligt is de ontlasting traag. Patient heeft geen hoofdpijn gehad, geen jeuk, geen uitvallen der haren, geen steenpuisten. Abusus alco-

holi et nicotine. Patient heeft gonorrhoe gehad; luetische infectie wordt ontkend. Zijn vrouw is gezond, heeft een miskraam gehad en vier gezonde kinderen.

Status Praeseus. 2 September. Patient is een flink gebouwde man met een sterk ontwikkelden panniculus adiposus. Hij maakt geen zieken indruk. Het gelaat is cyanotisch. Geen icterus. Geen anaemie. Licht oedema pedum. De pupillen reageeren goed op licht en convergentie. De tong is vochtig, aan de randen beslagen. Sterke foetor ex naribus. Pols frequent, 116, regulair, aequaal, goed van vulling, sterk gespannen. Ademhaling 24. Achilles- en kniepeesreflexen zijn aanwezig. Geen klierzwellingen. Percutorisch worden aan den thorax geen afwijkingen gevonden, auscultatorisch talrijke bronchitische geruischen. In abdomine geen palpabele afwijkingen. De temperatuur is soms normaal, op andere dagen is er koorts tot boven 39.° De urinehoeveelheid bedraagt op 29 September 1500 c.M.^{3}, het soortelijk gewicht is 1020. De reactie is alkalisch. De urine bevat ¾ °/$_{00}$ eiwit, 1.7 °/$_0$ suiker en urobiline. Het sediment bevat roode bloedlichaampjes, witte bloedlichaampjes, epitheelcellen en bacteriën. Na eenige dagen is de hoeveelheid urine tot 1000 gedaald, het soortelijk gewicht tot 1016 en is de urine suikervrij. Welk dieet patient gebruikte, is niet vermeld. Op 8 September bevat de urine weer suiker, op 11 September ook aceton en diaceetzuur.

12 September exitus.

Klinische diagnosen. Diabetes mellitus. Bronchitis chronica Ozaena. Nephritis chronica.

Obductie 5880.

Inspectie. Cadaver van een man van middelbaren leeftijd, in goeden voedingstoestand. Livores op rug en rechter gelaatshelft. Lichte oedemen. Geen groene buikverkleuring. Kleine bloedinkjes op linker benedenarm. Geen voelbare klierzwellingen. Geen icterus. Lijkverstijving duidelijk aanwezig. Ongeveer ter hoogte van de eerste intercostaalruimte in den pectoralis major een bloeding.

Buiksitus. De lever komt niet onder processus x en niet onder den ribbenboog uit. De maag is sterk uitgezet. Het omentum is uitgestrekt over de darmen, is evenals het mesenterium

zeer vetrijk. De appendix hangt vrij in het kleine bekken. De blaas is sterk gevuld. Stand van het diaphragma: rechts onderrand 4e rib, links onderrand 5e rib.

Borstsitus. De longen wijken twee vingers uiteen. De linkerlong is aan de bovenzijkant met de borstholte vergroeid. Er is een weinig vrij vocht in de beide pleuraholten. De rechterlong is met den top vergroeid. In het hartezakje bevindt zich een weinig vrij vocht.

Het *hart* is groot, stompconisch, de punt wordt gevormd door den linker ventrikel. De consistentie is slap. Van de ostia venosa is het linker voor 3, het rechter voor 4 vingers doorgankelijk. Het epicard is zeer vetrijk. Op rechterboezem en rechterkamer bevinden zich groote peesvlekken, een kleinere op de voorvlakte van de linkerkamer. Het foramen ovale is gesloten. De kleppen zijn goed. Het begin van de aorta vertoont geringe arteriosclerose, beide arteriae coronariae geringe intimadegeneratie. De hartspier is bleek en troebel, iets geelachtig getint, er is geen tijgerteekening. De maten van het hart bedragen: L.V. 14 m.m., Ao 70 m.m., R.V. 4.5 m.m. P. 82 m.m., gewicht 475 gram.

Linkerlong. De bovenkwab is slecht samengevallen, vast van consistentie, alleen het voorste gedeelte is nog luchthoudend. De onderkwab is vrij goed samengevallen, behalve het bovenste gedeelte, dat achter de bovenkwab ligt. Dit is bijna afgesnoerd en bulleus emphysemateus. In de onderkwab worden kleine knobbels doorgevoeld. De pleura is op de bovenkwab gedeeltelijk dof, vertoont verder een enkel geelwit,ruim miliair knobbeltje. De hilusklieren zijn normaal. Uit den hoofd bronchus komt troebel schuimend vocht. Het geheele sneevlak van de bovenkwab wordt ingenomen door een lobaire pneumomie in het stadium der grijze hepatisatie. Dat van de onderkwab bevat veel bindweefsel, het bovenste gedeelte bestaat bijna geheel uit gepigmenteerd bindweefsel. In het onderste gedeelte wordt een grauwe erwtgroote, geelwitte, weeke haard aangetroffen, die voor microscopisch onderzoek wordt uitgenomen. De rechterlong is matig samengevallen, emphysemateus. De pleura is aan de onderzijde bezaaid met miliaire tot gortkorrelgroote, vlakke, witte verhevenheden. Hilus geen bijzonderheden. Het sneevlak is fluweelig, in de onderkwab oedemateus. In den top en in de onderkwab een klein litteeken.

De *milt* is groot, slap van consistentie. De kapsel is wat dik. Het sneevlak is zeer donker, er laat zich een dikke brij afschrapen. Vaten en trabekels zijn duidelijk, follikels niet te zien. Gewicht 250 gram.

De oesophagus, maag en darm vertoonen niets bijzonders behoudens in het duodenumslijmvlies kleine bloedinkjes. De gal stroomt goed af. Het pancreas is wat klein, vertoont op sneevlak geen afwijkingen. Het galblaasslijmvlies vertoont fraaie vervetting.

De *lever* is normaal van grootte, slap van consistentie, vertoont onder de kapsel gedeeltelijk vlakke, gedeeltelijk iets promineerende, van gerstkorrel- tot erwtgroote gele vlekken en knobbels. Van de meeste is het centrum ingezonken. Het sneevlak is bleek grijsbruin van kleur, de teekening is onduidelijk, klein. Het vertoont een vrij groot aantal van gierstkorrel tot grauwe erwtgroote tumorknobbels, die scherp afgegrensd zijn tegen de omgeving en nu eens geelwit, dan weer glazig, grauwwit van kleur zijn. Gewicht 1425 gram.

Bijnieren. Op de plaats van de linker bijnier wordt een week elastische knobbel gevoeld, die ongeveer de grootte heeft van een halven vuist en ovaal is van vorm. De tumor wordt geïsoleerd van de nier en van de niervetkapsel. In de vena renalis blijkt een ongeveer knikkergroote, onregelmatige tumorthrombus te bestaan. De linkernier en de tumor worden niet ingesneden. Aan de nier worden uitwendig geen afwijkingen waargenomen.

De rechter bijnier vertoont niets bijzonders, is centraal verweekt. Van de rechter nier laat de kapsel goed los. Het oppervlak is even grofhobbelig met bleeke prominente partijen en ingezonken gedeelten. Het sneevlak is zeer bleek, bijna glad. De schors is zeer smal, de teekening zeer onduidelijk, zoodat er tusschen merg en schors bijna geen verschil is. De nier weegt 140 gram.

De testes zijn normaal.

De aorta vertoont vettige intimadegeneratie.

De blaas is sterk uitgezet. Het slijmvlies vertoont een necrotiseerende cystitis; de trabekels zijn hypertrophisch. Necrotische korsten zijn door de blaas verspreid, het sterkst aan de inmonding der ureteren.

In de onderste borstwervels en bovenste lendenwervels,

worden onduidelijke weeke plekken aangetroffen, die voor metastasen worden gehouden.

Anatomische diagnosen: Pneumonia lobaris lobi superioris sinistri. Pleuritis fibrinosa sinistra. Emphysema pulmonum. Tuberculosis sanata pulmonis dextrae. Tuberculosis miliaris hepatis. Cystitis necroticans. Arteriolosclerosis renum. Tumor glandulae suprarenalis sinistrae. (Sarcoma microglobocellulare). Metastases in hepate, pulmone, pleura et vertebris.

Museumpraeparaat No. 1152 j.

Bewaard zijn de linker nier en de tumor, die op de plaats van de linker bijnier gelegen is. Zij zijn door de vaten met elkaar verbonden.

De *tumor* heeeft ongeveer niervorm, is vast elastisch van consistentie en ligt met de concaviteit los tegen de bovenpool en de mediale vlakte van de nier.

De afmetingen van den tumor zijn 8x4x2.9 c.M. De bovenste helft van den tumor is aan de voor-, boven- en mediale zijde glad, de rest is onregelmatig hobbelig met halve kers- tot rijstkorrelgroote uitpuilingen. De tumor is afgekapseld behoudens een achtvormig defect aan de bovenste helft van de tegen de nier gekeerde zijde, waarschijnlijk een kunstproduct. De kleur is blauwzwart met geelwitte en gele troebele partijen. De onderpool van den tumor bevindt zich in de vena renalis, op ongeveer 4 c.M. afstand van den nierhilus en vormt daar een, 8 m.M. uitpuilenden en 12 m.M. breeden, glanzenden thrombus met korrelige aanhangels.

Dit is de inmondingsplaats van de door tumor gethromboseerde vena suprarenalis. Ongeveer 1 c.M. boven de vena renalis, gaat aan de voorvlakte een kleine arterie, die van lateraal schijnt te komen, den tumor in. Een iets grootere n.l. 2 m.M. dikke arterie verloopt aan de achtervlakte van den tumor van mediaal onder naar lateraal boven en geeft een aantal zijtakjes naar den tumor af. Beide uiteinden van deze arterie zijn dicht bij den tumor afgesneden. Naast deze arterie verloopt een vene. Op lengtedoorsnede blijkt de tumor opgebouwd uit een klein aantal doperwt tot nootgroote, min of meer ronde knobbels. De kleur is bruingrijs tot blauwgrijs met grijswitte en geelwitte vlekjes. De grootere tumoren zijn vaak gedeeltelijk brokkelig.

Samenvattend: een halve vuistgroote tumor van de linker

bijnier, die afgekapseld is, bloedingen en necrose vertoont en in de vena suprarenalis is ingegroeid.

De *nier* is normaal van grootte en vorm, met grove intrekkingen en is geheel met de kapsel bedekt. De afmetingen zijn 11.2x0.8x4.9 c.M. Het perirenale vet is goed ontwikkeld. Aan de nierarterie en aan de ureter wordt niets bijzonders gezien. De niervene is samengesteld uit twee takken, die na een onderlinge anastomose, zich pas op 2 c.M. afstand van de nierhilus vereenigen.

Op doorsnee blijkt de schors smal met onduidelijke teekening, geelwit met zwarte vlekjes. Het merg is blauwgrijs. De kleine arterien staan open. Geen andere bijzonderheden.

Microscopie.

Tumor. Onder de vrij dikke kapsel vindt men in alle uitgenomen stukjes hier en daar nog resten van bijnierschors. Op andere plaatsen reikt de tumor tot aan de kapsel. Men is dus wel gedwongen aan te nemen, dat de tumor zich in de bijnier heeft ontwikkeld. De tumor is niet door een kapsel van deze schorsresten gescheiden en groeit er op onregelmatige wijze in door. Van bijniermerg wordt niets gezien.

De kernen van de tumorcellen zijn rondachtig tot grillig van vorm, met een duidelijk chromatinenet en soms ook een kernlichaampje. De diameter van de kern is ongeveer 2 maal die van een lymphocytenkern. Het plasma is veelal niet goed af te grenzen, in de ijlere gedeelten van den tumor blijkt het matig ontwikkeld, tot ongeveer 1½ x de diameter van den kern. Het is rond of hoekig en lichtrose gekleurd; plaatselijk bevat het veel vacuolen. Er zijn enkele grootere cellen en een matig aantal mitosen. Op enkele plaatsen zijn de tumorcellen duidelijk fasciculair gerangschikt en bestaat een groote gelijkenis met de bijnierschors, alleen zijn de cellichamen iets kleiner. Vaak liggen de cellen meer massief naast elkaar en vormen soliede velden, waar behalve de talrijke vaten geen stroma wordt gevonden. Op andere plaatsen ziet men in overvloedig bindweefsel met spoelvormige kernen strookjes en groepjes tumorcellen. Er zijn uitgebreide bloedingen en necrosen, de laatste hebben vaak een mantel van tumorcellen om de vaten gespaard, zoodat een beeld ont-

staat, dat aan een perithelioma doet denken. Veel vaten zijn gethromboseerd. In een groote vene wordt een kleine tumorthrombus gevonden. Hier en daar groeien tumorspruiten vrij in het uitgestorte bloed. In cellen en stroma verspreid liggen gele korrels, die geen ijzerreactie geven, vermoedelijk formalineneerslag. Een Soedancoupe geeft een fraai beeld. Hier vallen dadelijk de overgebleven bijnierschorscellen op door hun vetrijkdom. Op verschillende plaatsen vertoonen ook de tumorcellen een sterke vervetting; een belangrijk deel van dit vet is, evenals dat in de bijnier, dubbelbrekend.

De groote gelijkenis van de tumorcellen, op verschillende plaatsen, met de schorscellen van de bijnier, pleit er voor ook hier een carcinoom uitgaande van de bijnierschors aan te nemen.

De aanwezigheid van bijnierschors op verschillende plaatsen in den rand van den tumor, terwijl van merg niets is teruggevonden, zou ervoor kunnen pleiten, den oorsprong van den tumor in het merg te zoeken. Wanneer men evenwel den loop van bloed- en lymphvaten in de bijnier in aanmerking neemt, is het duidelijk dat ook schorstumoren een dergelijk beeld kunnen geven.

Van de *lever* bestaat nog slechts één ijscoupe, die een onder de kapsel gelegen gortkorrelgroote metastase bevat. Behalve de talrijke vaten is er geen stroma te zien, het microscopisch beeld komt overeen met dat van de solide velden van den primairen tumor. De leverkapsel is, voorzoover dat, ondanks de omvouwing van het praeparaat, is te zien, niet aangetast en slechts weinig uitgebocht. Tusschen kapsel en tumor liggen op verschillende plaatsen nog levercellen. In de omgeving van den tumor zijn de levercellen platgedrukt, gedeeltelijk necrotisch, zoodat de tumor bijna afgekapseld lijkt. De overgang van tumor naar lever is onregelmatig; nergens dringt de tumor diep in de lever door.

Op de grenslijn bestaat een kleine bloeding.

Het leverweefsel vertoont plaatselijk sterke vettige degeneratie en stuwing. Verder worden in de lever een vrij groot aantal ronde necrotische plekjes gevonden, die door een min of meer ontwikkeld kleincellig infiltraat zijn omgeven. Dit zijn kennelijk recente tuberkels met sterke verkazing.

Ook van de linkerlong is slechts een ijscoupe bewaard, die

dik is uitgevallen. Hier is in een der hoeken een kleine metastase getroffen, die bestaat uit goed gekleurde gedeeltelijk ook karyolytische tumorcellen, die op sommige plaatsen in de longalveolen zijn ingegroeid. De tumor is zeer vaatrijk en is tegenover de long onregelmatig begrensd. In een ander gedeelte van de long wordt een vaatje geheel door tumorcellen opgevuld. Dit wordt voor een lymphevaatje in den bronchuswand gehouden.

De rest van de long vertoont sereuscellige haardsgewijze ontsteking, interstitieele pneumonie en anthracose. Rond de groote vaten wordt opvallend veel hyaline bindweefsel gevonden.

In den uitgenomen *wervel* blijkt eveneens een metastase te bestaan, die in bouw geheel met de andere metastasen overeenkomt. Verder zijn er in de wervels kleine necrosehaardjes, wellicht postmortaal ontstaan.

Nieren. Van de rechternier is een ijscoupe bewaard, van de linkernier werden verschillende coupes gemaakt. De kapsel is sterk verdikt, met onregelmatige intrekkingen. O.a. onder deze intrekkingen vindt men veel hyaline glomeruli met kleincellig infiltraat en atrophie van pisbuisjes en op enkele plaatsen aanzienlijke bindweefselvermeerdering. De tubuli contorti zijn deels goed gekleurd, deels is er door autolyse geen kernkleuring. Er zijn veel hyaline glomeruli, andere zijn fraai, ook overgangen tot hyaline glomeruli komen voor.

In enkele pisbuisjes worden hyaline cylinders opgemerkt. De middelgroote en kleine vaten vertoonen sterke intimaverdikking met belangrijke elasticavermeerdering en hier en daar vervetting. Enkele vaten zijn geoblitereerd. Wij hebben dus te maken met typische arteriolosclerotische nieren, die ongeveer de normale grootte hebben.

Bespreking.

Een diabeticus van 59 jaar met cystitis, ozaena en schrompelnieren is aan een longontsteking overleden. Bij de sectie wordt bovendien een halve vuist-groot gezwel van de linker bijnier gevonden, dat door de vena suprarenalis, juist tot in de vena renalis, is doorgegroeid. Kleine metastasen in de lever, in een, vermoedelijk in beide longen, in de pleura en in de wervels zijn blijkbaar haematogeen ontstaan. Op verschillende plaatsen is, in den rand van den tumor, platgedrukt bijnierschors-weefsel aange-

troffen. Microscopisch is de tumor tegenover de bijnier niet afgekapseld, de celkernen zijn ongeveer 2 × zoo groot als een lymphocyt in middellijn, het plasma is matig ontwikkeld, 1½ × de diameter van de kern, hier en daar sterk vervet. Een gedeelte van het vet is dubbelbrekend. Het microscopisch beeld doet op enkele plaatsen sterk aan de zona fasciculata denken, meestal is het meer soliede. Er is sterke neiging tot bloeding en necrose. Ook hier kunnen wij niet anders dan een kwaadaardig gezwel van de bijnierschors aannemen. Bij het microscopiseeren van de lever worden recente miliaire tuberkels gevonden.

LITERATUUR.

Bij de beoordeeling van beide boven-beschreven gevallen van carcinoma, heeft de argumentatie uit twee gedeelten bestaan: 1e. dat men met een kwaadaardigen bijniertumor te maken heeft, blijkt uit de macroscopische verhoudingen; 2e. het microscopisch beeld geeft aanleiding den bijniertumor als schorsgezwel op te vatten. Geval B. werd bij de sectie voor een rondcellensarcoom gehouden en eerst bij een meer uitgebreid onderzoek, werd de gelijkenis met bijnierschors opgemerkt. Men kan a priori de mogelijkheid niet ontkennen, dat er bijnierschorscarcinomen zijn, waar men tevergeefs naar deze gelijkenis zal zoeken.

Aan den anderen kant is in de beide beschreven gevallen de bouw van de tumoren niet zóó karakteristiek, dat men b.v. op grond van het microscopisch beeld van de metastasen, zonder aarzeling de diagnose: bijniercarcinoom zou kunnen maken. Dit in tegenstelling met de Grawitztumoren van de nier, die vaak zoo kenmerkende metastasen maken. Terwijl men dus aan den microscopischen bouw in het algemeen gemakkelijk een bijniertumor als carcinoom kan herkennen, zal men daarin slechts zelden een steun vinden, wanneer de macroscopische verhoudingen in den steek laten. Met andere woorden: in twijfelachtige gevallen, waar het erom gaat, uit te maken, of een gezwel van de bijnier uitgaat, of niet, zal men van het microscopisch beeld slechts met groote voorzichtigheid gebruik mogen maken, om een bijniercarcinoom te diagnostiseeren.

Men moet zich dus houden aan de kwaadaardige gezwellen, die in de bijnierschors zelf hun oorsprong vinden. De tumor,

die voor primair te houden is, moet zich bevinden op de plaats van de bijnier. Soms zijn nog resten van de bijnier aan den rand van den tumor te vinden. Nog-al-eens is de tumor in de vena suprarenalis doorgegroeid. De andere aanwezige gezwellen moeten als metastasen opgevat kunnen worden. Groote voorzichtigheid is noodig bij dubbelzijdige bijniercarcinomen, want metastatisch carcinoom van de bijnier is vaak dubbelzijdig. (Goldzieher, de Vries). Hierdoor zal het niet goed mogelijk zijn een juist beeld te krijgen van de getalsverhouding tusschen één- en dubbelzijdige bijniercarcinomen. Ook de bijniercarcinomen, die in belangrijke mate in de omgevende organen zijn voortgewoekerd, zullen niet met zekerheid van de bijnier kunnen worden afgeleid. Wanneer men de literatuur doorleest, blijkt, dat behalve microscopisch en macroscopisch typische gevallen, ook zeer veel atypische gevallen als bijniercarcinoom zijn beschreven. Vaak meende ik, dat niet te zeggen was, of men met een bijniertumor te maken heeft, soms ook niet waarom deze bijniertumor voor een carcinoom werd gehouden.

Bovendien ontstond een groote verwarring doordat men wat al te lichtvaardig de Grawitztumoren van de nier van verdwaalde stukjes bijnierschors heeft afgeleid. In navolging van Birch Hirschfeld noemde men zoowel deze niergezwellen als de autochthone bijnierschorsgezwellen, hypernephromen, zoodat soms uit de publicatie niet blijkt of men met een niergezwel of een bijniergezwel te maken heeft, b.v. Pel's leerboek der leverziekten, 3e druk, 1918, blz. 301.

Wanneer we trachten een vergelijking te maken, dan blijkt het volgende:

A. Er bestaan een aantal verschilpunten tusschen de Grawitztumoren en de bijnierschorscarcinomen.

1e. De groote heldere cellen der Grawitztumoren ontbreken in de bijnierschorscarcinomen.

2e. de bijnierschorscarcinomen vertoonen geen klierholten.

Hierbij moet opgemerkt worden, dat volgens Ipsen de holten in de Grawitztumoren ook geen klierholten zouden zijn. Dit onderscheid moet dus nog eens nader worden onderzocht.

3e. De groeiafwijkingen, waartoe bijniercarcinomen bij kinderen en jonge menschen zoo dikwijls aanleiding geven, zijn nooit bij Grawitztumoren beschreven.

B. Overeenkomst tusschen beide gezwelsoorten wordt gevonden in hun neiging tot ingroeien in bloedvaten en het veelvuldig voorkomen van regressieve veranderingen.

Op de chemische samenstelling dezer gezwellen zal niet nader worden ingegaan.

Hoewel een uitgebreid onderzoek altijd nog gewenscht is, schijnt het mij waarschijnlijk, dat de Grawitztumoren van het nierepitheel uitgaan en is het m.i. voorloopig zeer wenschelijk, de Grawitztumoren en bijniercarcinomen niet met één naam aan te duiden. De naam hypernephroma is dus voor de bijniercarcinomen verwerpelijk en toch hebben zij evenveel recht op een eigen naam als b.v. het hepatoma. Men heeft nog een groot aantal andere namen aan de kwaadaardige schorsgezwellen gegeven, o.a. epithelioma, perithelioma, mesothelioma, adenosarcoma, etc.

Daar het gezwellen zijn, die uitgaan van epitheelcellen en die gelijken op een carcinoma solidum, is m.i. de beste en meest gebruikelijke naam carcinoma glandulae suprarenalis, waaraan men dan nog het bijvoegelijk naamwoord corticale kan toevoegen.

Het zou te ver voeren, alle in de literatuur beschreven gevallen in typische, om verschillende redenen onzekere en onwaarschijnlijke te rangschikken. Een aantal uitvoerig beschreven gevallen van autochthone bijniercarcinomen zal worden medegedeeld, daarna zullen enkele omvangrijke casuistieken kort critisch worden besproken en zal aan enkele voorbeelden de moeilijkheden bij de beoordeeling worden toegelicht. (blz. 59).

Tabel I. Een aantal goed beschreven bijniercarcinomen.

1. Marchand (1891) Carcinoom van de rechter bijnier met metastasen in lever en linker ovarium en tumorthrombose van de vena suprarenalis en vena cava inferior.

Kliniek. Meisje van 20 jaar. Eerste verschijnsel: dorst. Gezwel in de rechter nierstreek, later knobbels in de lever. Oedemen. Duur eenige maanden.

Anatomie: Gezwel op de plaats van de rechter bijnier, 20:14:10c.M., uit aparte knobbels opgebouwd met vervetting, bloeding en necrose, ingegroeid in de vena suprarenalis en vena cava inferior. Talrijke metastasen in de lever. Metastasen in

linker ovarium. Linker nier en bijnier en rechter nier normaal. Geen obductie van thoraxorganen vermeld.

Microscopisch: carcinoom, met reuzencellen; gelijkenis op bijnierschors en leverweefsel.

„Es scheint mir von besonderem Interesse, dass in dieser durch grosse Malignität ausgezeichnete Geschwulst, dennoch der Typus des Nebennierengewebes in hohem Grade gewahrt blieb".

2. Collinet (1892). Epithelioma[1]) van de rechter bijnier, op lever en nier overgrijpend met metastasen in de onderpool van de nier en in het peritoneum.

Kliniek. Een 53-jarige huisschilder lijdt sinds 6 maanden aan aanvallen van benauwdheid en oedeem van de beenen. Hij krijgt plotseling pijn in epigastrio en is in een uur overleden.

Anatomie. Kinderhoofd-groot knobbelig gezwel op de plaats van de rechter bijnier, met vaste en weeke partijen, met vervetting, bloeding en necrose. De tumor is in de lever en voor 1—2 c.M. in de rechter nier doorgegroeid. Kleine metastasen in de onderpool van de nier en in het peritoneum. Linker bijnier normaal. Tuberkel in epidydimis.

Microscopie: Bij zwakke vergrooting gelijkenis met leverparenchym. De cellen zijn polymorph, vertoonen een groote gelijkenis met die van de bijnierschors. Alleen bevatten de tumorcellen meer pigmentkorrels en hebben zij grooter kernen. Bovendien zijn de celrijen van den tumor niet door bindweefsel gescheiden, zooals dat in de bijnier het geval is.

Ondanks de slechte afbeeldingen en de invasie van de nier mag men toch een bijniercarcinoom aannemen.

3. Manasse (1896), (geval 28). Vrouw van 43 jaar. Carcinoom van de rechter bijnier in de vena suprarenalis ingegroeid met metastasen in lever, spieren, beenderen, dura mater. Geen ziektegeschiedenis.

Anatomie: Groot gezwel van rechter bijnier met sterke regressieve veranderingen. Hoopen en strengen van epitheliale cellen met bindweefselstroma. Geen gelijkenis met de bijnier, het is meer een „carcinoma commune". Metastasen als boven. Nieren en linker bijnier gaaf. Tumorthrombus in de vena suprarenalis.

---

[1]) De door de schrijvers gebezigde namen zijn behouden.

Hoewel gelijkenis met bijnierschors ontkend wordt, is dit geval toch wel als carcinoom te beschouwen.

4. Bruchanow (1899), (Geval 2.) Carcinoma van rechter bijnier, dat de lever infiltreert.

Kliniek. Man van 63 jaar. Sinds een half jaar oedeem van de voeten en zwaktegevoel. Vergrooting van het hart. Groote lever. Suiker in de urine. Dood eenige dagen na een apoplectiform insult.

Anatomie. Meer dan vuistgroote tumor op de plaats van de rechter bijnier met bloeding, necrose en vervetting, tegen de nier scherp afgegrensd. De tumor groeit 3 c.M. diep in de lever in, het aangrenzende gedeelte van de lever bevat metastasen. De linker bijnier is normaal. Microscopisch gelijkt de tumor op een adenoma, dat den bouw van de zona fasciculata nadoet.

5. Carrière en Déléarde (1900). Epithelioma van de beide bijnieren met metastasen in de nieren, lever en pleura.

Kliniek. Loodwitwerker van 54 jaar. Sinds 4 maanden is de buik opgezet. Oedema pedum, levertumor, ascites, geen icterus. Klinische diagnose: levercarcinoom.

Anatomie. Beide nieren zijn gevat in tumormassa's: „la tumeur englobe le rein, comme la main saisit une orange". De tumoren zijn onregelmatig hobbelig, met bloeding, necrose en vervetting. De rechter weegt 940 gram, de linker 1250 gram. De nieren zijn geheel los te pellen. De rechter bevat een erwt-groote metastase, de linker is normaal. De lever weegt 5160 gram, bevat talrijke metastasen. Pleurametastasen.

Microscopisch zijn de tumoren afgekapseld, de tumorcellen zijn in buizen en alveolen gerangschikt. Gelijkenis zoowel op de vesicules de Grandy (zona glomerulosa) als op de zona trabecularis (fasciculata).

De lever bevat metastasen in de Kiernansche driehoekjes. Op twee coupes is de intra-arterieele embolie gezien, waaruit de metastasen ontstaan zijn. De vena portae is gecomprimeerd en vertoont endophlebitis.

6. Dobbertin (1900). Kwaadaardig gezwel van de linker bijnier met metastasen achter het manubrium sterni.

Kliniek. Meisje van 14 maanden, is volgens de ouders met een gezwel in het lichaam geboren. Goed gevoed, normaal ontwikkeld kind. In de linker nierstreek een meer dan vuist-

groot gezwel, weinig bewegelijk, matig vast van consistentie. Extraperitoneale nephrectomie: nier met een er boven gelegen, kinderhoofd-groote tumor verwijderd. Exitus.

Anatomie: Op de labia majora tot 5 c.M. lange, bruine, matig dicht op elkaar staande haren. Overmatige beharing van romp en wangen. Metastase achter manubrium sterni en in retroperitoneale en mesenteriale lymphklieren. De kliermetastasen zijn niet microscopisch nagezien. De bij de operatie verwijderde kinderhoofd-groote tumor bedekt de normale nier als een helm. De tumor is uit talrijke aparte knobbels opgebouwd, week van consistentie met vervetting, bloeding en necrose.

Microscopisch blijkt de tumor afgekapseld, duidelijk alveolair gebouwd, het stroma bevat dunwandige bloedvaten. De verschillend groote gezwelcellen liggen mozaiekachtig zonder tusschenstof tegen elkaar. Er zijn reuzencellen. Midden in de alveolen vaak lumina, op sommige plaatsen is de bouw exquisiet klierachtig. Dit laatste is vermeldenswaard omdat klierachtige bouw anders niet in autochthone bijniergezwellen is waargenomen.

7. Linser (1903). Kwaadaardig hypernephroom van de linker bijnier, in de vena cava doorgebroken, met metastasen in regionaire lymphklieren en in de longen, gepaard met reuzengroei en vroegtijdige ontwikkeling. Fig. 1.

Kliniek. Jongen van 5½ jaar, die het laatste jaar zeer snel is gegroeid en een in het oog loopende beharing vertoont. Hij klaagt gedurende dien tijd over hoofdpijn en pijn in de linker zij van den buik. Pat. ziet er uit als een jongen van 17, is 138 c.M. lang en heeft een bleeke gelaatskleur. Hij antwoordt niet of onduidelijk op vragen. Hij heeft een volledig blijvend gebit, behalve de vier verstandskiezen. Het spierstelsel is krachtig ontwikkeld, zonder bezwaar kan pat. een gewicht van 20 K.G. tot schouderhoogte opheffen. De buik is sterk opgezet, bevat links onder den ribbenboog een onbewegelijken vrij vasten gedeeltelijk fluctueerenden tumor, die met afgeronden rand tot onder den navel reikt. Sterke druk op den tumor is zeer pijnlijk. De mons veneris is geheel met haar bedekt, de penis is groot, bij erectie 12—14 c.M. De testes zijn duivenei-groot, de prostaat is grooter dan bij een normaal ontwikkelden jongen van 5 jaar. De urine bevat tijdelijk matig veel bloed, is later weer

helder. Ook de radiogrammen van het skelet komen overeen met die van een kind in zijn twęede decennium. Zij onderscheiden zich ten opzichte van de radiogrammen van een normaal 6-jarig kind, o.a., door de aanwezigheid van het os pisiforme en distale epiphyse van de ulna. Zonder twijfel bestaat dus vroegtijdige ontwikkeling. De betrekkelijke lichaamsverhoudingen zijn evenwel kinderlijk; de ledematen zijn klein ten opzichte van den romp. Het is dus beter te spreken van reuzengroei op kinderleeftijd met vroegtijdige ontwikkeling.

Klinische diagnose: niertumor. Bij laparotomie blijkt het gezwel inoperabel. Exitus.

Anatomie: Groot, knobbelig gezwel op de plaats van de linker bijnier met bloeding, necrose en verkalking, dat door de vena renalis in de vena cava inferior is doordrongen en deze van de bifurcatie af tot aan het middenrif opvult.

Microscopisch zijn de tumorcellen groot, polygonaal, met groote bijna ronde kern en fijn-korrelig goed kleurbaar protoplasma. Zij zijn vaak in strengen gelegen. Er zijn reuzencellen. Het vaatlumen is door endotheel van de tumorcellen gescheiden. Het beeld gelijkt op de bijnierschors. De linker nier is klein, gaaf, afgeplat; de rechter nier is grooter, de rechter bijnier normaal. Metastasen in de regionaire lymphklieren en tot boon-grootte in de longen. Men zou om de geringe ontwikkeling van het stroma van een sarcoom willen spreken, het epitheliale karakter van de cellen stempelt het gezwel tot een epitheliale nieuwvorming.

De aangekondigde, uitvoerige anatomische beschrijving door Dietrich heb ik niet kunnen vinden.

8. Gerber. (1904). Bijniercarcinoom met gezwelthrombose van de vena cava inferior, die tot in den rechter boezem reikt. Metastasen in lever en longen.

Kliniek. Een 47-jarige kachectische vrouw heeft sinds drie maanden oedemen. Behalve een droge bronchitis zijn geen afwijkingen te vinden. Zij overlijdt 11 dagen na de opname, is de laatste dagen benauwd en cyanotisch.

Anatomie: Op de plaats van de linker bijnier bevindt zich een uit aparte knobbels opgebouwd ellipsoied gezwel, lengte-afmeting 15 c.M., dwarse 8 c.M., met bloeding en necrose. Tumorthrombose van vena suprarenalis, vena renalis en vena cava inferior de laatste vormt in den rechter boezem een groote poliep. Er

is embolie van tumorweefsel in de takken van de pulmonaalarterie.

Microscopie: De gezwelcellen zijn middelgroot, met ronde kern en homogeen of vacuolair protoplasma. Hier en daar is de rangschikking der cellen palissade-vormig. Behalve de vaten is er bijna geen stroma.Er zijn enkele reuzencellen. Het beeld herinnert aan angiosarcomateuze tumoren; vooral de longmetastase vertoont groote gelijkenis met de bijnierschors.

9. Bulloch en Sequeira (1905). Gezwel van de linker bijnier met vroegrijpheid en baardgroei; metastasen in lever en longen.

Kliniek. Meisje van 11 jaar, dat er uitziet als een klein dik vrouwtje van 40 jaar. 15 Maanden geleden is de menstruatie begonnen en begon zij dikker te worden. Zij heeft pijn in de hartstreek en wordt na inspanning spoedig benauwd. Er is overtollige haargroei, o.a. op kin en lippen. De borsten zijn te sterk ontwikkeld. Er is oedeem en ascites. In het linker hypochondrium is een gezwel te voelen, dat voor de milt gehouden wordt, daarachter is de nier te voelen. Zij sterft in 12 uur tijds aan hartzwakte, terwijl de temperatuur tot 101 graden F. stijgt.

Anatomie. Wat voor milt gehouden is blijkt een met de linker bijnier verbonden gezwel, dat bloeding, necrose en vervetting vertoont. Er bestaat microscopisch groote gelijkenis met zona fasciculata van de normale bijnierschors, zooals uit een fraaie afbeelding te zien is. De rechter bijnier is iets vergroot. De nieren zijn normaal. Veel metastasen in de longen, kleine metastasen in de rechter leverkwab. De ovaria bevatten corpora lutea, waaronder een recent. Schrijver noemt den tumor een carcinoma of maligne hypernephroma, „although the highly reticulated condition of the protoplasma, which is so marked a feature in many hypernephromata, was not apparent".

10. Winkler (1909), (geval A. 4.) Epithelioma perivasculare var de linker bijnier met metastasen in lever en vena portae.

Kliniek. Spoorwegbeambte van 46 jaar, bij wien zich 4 maanden, nadat hij door een balk in de linker zij werd getroffen, met pijn, een gezwel in de linker nierstreek ontwikkelt. De pijn neemt toe, straalt naar rechts en naar het linker been uit.

Onder algemeene zwakte en kachexie treedt 1/2 jaar na het ongeval de dood op.

Anatomie. Gezwel op de plaats van de linker bijnier, afmetingen 11 : 7.5 : 8 c.M., afgekapseld, uit aparte knobbels opgebouwd, met vervetting, bloeding en necrose; multipele metastasen in de lever en in de vena portae. Rechter bijnier en nieren normaal.

Alleen obductie der buikorganen. De gezwelcellen zijn polymorph, perivasculair en fasciculair gerangschikt. Er zijn reuzencellen. Gelijkenis op bijnierschors.

11. Winkler, (1909), (geval A. 6.) Epithelioma perivasculare van de linker bijnier met metastasen in de lever, de hersenen en de linker nier.

Kliniek. 48-jarige arbeider in een ijzergieterij, begint een jaar na een trauma capitis zich zonderling te gedragen, een half jaar later overlijdt hij, onder verschijnselen van hersenbloeding.

Anatomie. Kippenei-groot, week gezwel op de plaats van de linker bijnier, met bloeding, necrose en vervetting. Rechter bijnier normaal. Tot kers-groote metastasen in de linker nier, talrijke metastasen in de lever, een groote metastase in de rechter voorhoofdskwab van de hersenen.

De microscopie komt overeen met het vorige geval.

Geheel zeker schijnt de diagnose in dit geval niet, met name blijkt niet duidelijk, waarom de gezwelvorming niet van de hersenen of hersenvliezen is uitgegaan.

12. Winkler, (geval A. 7.) Epithelioma perivasculare van rechter bijnier met metastasen in lever en longen.

Kliniek. Een meisje van 16 jaar krijgt na een pleuritis een opzetting van den buik, later ook van de beenen. Behalve zeer sterke oedemen van de beenen bestaan venectasiën, de lever is sterk vergroot, de urine bevat eiwit. Onder toename van de oedemen en erysipelas van het linker been overlijdt patiente, 10 maanden nadat zij van de pleuritis was genezen.

Anatomie. Op de plaats van de rechter bijnier een struisvogelei-groot, vast elastisch gezwel, met necrose bloeding en vervetting. Tusschen de aparte knobbels, waaruit de tumor is opgebouwd, bevinden zich nog resten van bijnierweefsel. De vena cava inferior en de beide venae iliacae zijn met een tumorthrombus opgevuld, die tot in den rechter boezem reikt. De longen bevatten tot hazelnoot-groote gezwelknobbels. Enkele

takken van de arteria pulmonalis bevatten thromben. Levermetastasen, thrombose van levervaattakken. De linker bijnier is klein, de nieren zijn normaal. Rijkelijke zwarte haargroei op de bovenlip. De borsten zijn zeer weinig ontwikkeld.

Microscopisch vertoont de tumor gedeeltelijk perivasculaire structuur, met radiair gerangschikte celbalken, de vaak zeer wijde bloedvaten omgevend. Op andere plaatsen bestaan onregelmatige soliede celhoopen. Geen neiging tot reuzencelvorming, noch vacuolisatie der cellen. Van de macroscopisch waargenomen resten der normale bijnier, wordt geen gewag gemaakt.

13. Winkler (1909), (geval A. 8.) In de vena renalis doorgewoekerd epithelioma perivasculare van de linker bijnier met metastasen in de lever, longen en wervelkolom.

Kliniek. 59-jarige man, klaagt sinds meer dan een half jaar over maagpijn, hoesten en benauwdheid. Groot gezwel in abdomine, van lever en maag, kachexie, diffuse katarrh van beide longen. De urine bevat 1—½ % eiwit. Onder toenemende hartzwakte treedt de dood in.

Anatomie. Lichte icterus. Duivenei-groot, week geleiachtig gezwel van de linker bijnier, met bloeding en necrose, dat de geheele vena renalis met gezwelmassa heeft opgevuld. Overigens is de tumor gemakkelijk van de omgeving los te maken. Beide nieren zijn gaaf. De rechter bijnier is normaal. De lever is zeer sterk vergroot, bevat talrijke metastasen zoodat slechts weinig, icterisch parenchym overgebleven is. Metastasen in beide longen. Groote metastasen in VIe en VIIe borstwervel.

Microscopisch is de bouw deels alveolair, de kubische cellen zijn op hoopen en rijen gelegen, deels beheerschen talrijke en wijde met bloed gevulde vaten het microscopisch beeld, er tusschen bevinden zich zonder regelmaat velden van tumorcellen. In de lever blijken de metastasen dikwijls in de poortadertakken doorgegroeid, ook de longmetastasen vertoonen neiging in de bloedbaan door te breken.

14. Rosenfeld (1913), (geval 2.) Maligne adenoom van de bijnier met metastasen in longen en lever.

Geen kliniek.

Anatomie. Vrouw van 33 jaar. Kinderhoofd-groot grof-knobbelig afgekapseld gezwel met vervetting, bloeding en necrose. Tumorthrombose van de beide venae renales, v.v. spermaticae

en van de vena cava, zich uitstrekkende van de venae femorales tot aan de levervenen. Microscopisch bestaat de tumor uit ronde of kubische cellen, met donker of vacuolair plasma en betrekkelijk kleine kern, die in zuilen of nesten gerangschikt zijn. Het gezwel bevat rijkelijk dubbelbrekende substantie. Erwtgroote metastasen in lever en longen. De tumorthrombose van de vena cava vertoont gelijkenis met de bijnierschors. Beide nieren en rechter bijnier zijn normaal.

15. Rosenfeld, (1913), (geval 3.) Bijnierschorsgezwel met metastasen in het bovenbeen en in de liesstreek.

Kliniek. 63-jarige vrouw met bronchitis, hypostatische pneumonie en longembolie.

Anatomie. Twee-vuist-groot, afgekapseld, hobbelig gezwel met bloeding en necrose op de plaats van de linker bijnier. Aan de buigzij van het linker bovenbeen een manshoofd-groote cystische tumor, onderhuids gelegen. Thrombose van kleine venen boven deze metastase. Kleinere metastase boven het ligament van Poupart. In het microscopisch beeld ziet men overal wijde, met bloed gevulde vaten. De tumorcellen zijn rond tot polygonaal, soms in rijen gerangschikt; geen betrekking tot de bloedvaten vast te stellen.

Vrij rijkelijke vervetting, voor een klein gedeelte dubbelbrekend.

Dit geval schijnt twijfelachtig.

16. Gerlach und Gerlach (1915), (geval 2.) Carcinoom van de linker bijnier met metastasen in de retroperitoneale lymphklieren, de beide nieren, de linker long, de lever, de linker humerus en onder de huid. Spontaanfractuur van de humerus.

Kliniek. Leeftijd en geslacht niet vermeld. Diagnose: longcarcinoom met metastasen.

Anatomie. Vuist-groote, gladde, afgekapselde tumor van de linker bijnier met vervetting, bloeding en uitgebreide necrose. De nieren bevatten talrijke, meer-dan-erwt-groote metastasen; de rechter bijnier niet vermeld. Metastasen op de boven vermelde plaatsen. Microscopisch is de bouw alveolair, de epitheelcellen zijn in niet geheel regelmatige zuilen gerangschikt. Reuzencellen. Nergens vond schrijver holtevorming, ook ontbreken de groote heldere cellen.

17. Gerlach und Gerlach (1915), (geval 3.) Carci-

noom van de linker bijnier met metastasen in de longen en pleura.

Kliniek. 80-Jarige vrouw. Op grond van microscopisch onderzoek van cellen uit de pleuraholte, werd de diagnose op secundaire of primaire tumor van de pleura gesteld.

Anatomie. Struisvogel-ei-groote tumor van de linker bijnier met vervetting, bloeding en necrose. De nieren zijn volkomen vrij. De rechter bijnier niet vermeld. Longen en pleurae bevatten talrijke tot sinaasappel-groote metastasen, ook de bronchiale lymphklieren zijn in groote gezwelknobbels veranderd.

Microscopisch bestaat de tumor uit fasciculair gerangschikte polygonale epitheelcellen. Reuzencellen. In de necrosen bevinden zich geringe hoeveelheden kalk. Naast gebieden, die op bijnierschors gelijken, vindt men er ook van het type van indifferent carcinoom. Geen holtevorming.

18. Stevens. (1923). Carcinoma van de linker bijnier met metastasen in lever en longen.

Kliniek. Een leerbewerker van 17 jaar krijgt na het optillen van een koffer heftige pijn in de linker bovenbuik en valt flauw. Bij operatie wordt een retroperitoneale bloeding gevonden. Na 5 weken wordt patient ontslagen, 2 weken later krijgt hij weer pijn, die vanzelf overgaat. 7 maanden later komt hij met pijn terug. Bij operatie wordt niets gevonden.

Daarna krijgt hij weer enkele aanvallen van pijn, hij wordt mager en de huid van het gelaat wordt bruin gepigmenteerd, gepaard met diffuse vlekkerigheid. Na eenigen tijd wordt bij palpatie de milt en de vergrootte nier gevoeld. De bloedsdruk is syst. 175, diastolisch 120 m.m. kwik. De urine bevat enkele roode bloedlichaampjes en cylinders. Bij cystoscopie komt uit de linker ureter geen urine. Een pyelogram geeft afplatting van het linker pelvis te zien. Bij operatie wordt een groot gezwel tusschen maag en flexura lienalis aangetroffen, dat inoperabel blijkt. Patient overlijdt 8 uur na de operatie, 22 maanden na het optreden der eerste verschijnselen.

Anatomie. Ovoïde tumor, groot 20 : 18 : 18 c.M., op de plaats van de linker bijnier, grootendeels necrotisch, met bloeding. Tot baseball-groote metastasen in de lever, metastasen in de longen. De linker nier is platgedrukt, maar gaaf. De tumor bestaat uit epitheliale cellen met fasciculaire en peritheliale rangschikking. Geen lumenvorming.

19. *Eigen geval A.* Carcinoom van de rechter bijnier met metastasen in lever, longen en pleura. Tumorthrombose van de vena suprarenalis.

Kliniek. Een schilder van 34 jaar heeft last van hardnekkige droge hoest. Er ontwikkelt zich, met pijn gepaard, een groot gezwel in de rechter nierstreek. De urine bevat eiwit en chondroïtine-zwavelzuur en enkele roode bloedlichaampjes. Geringe kachexie. Sterke oedemen. Patient overlijdt 10 maanden na het optreden der eerste verschijnselen.

Anatomie. Manshoofd-groot, uit aparte knobbels opgebouwd afgekapseld gezwel op de plaats van de rechter bijnier met vervetting, bloeding en necrose. De linker bijnier is normaal. De beide nieren zijn eveneens normaal, vertoonen geringe arteriosclerotische afwijkingen. Talrijke metastasen in lever, longen en pleura.

Microscopisch gelijkt de tumor op bijnierschorsweefsel en leverweefsel. Het vet in de tumorcellen is deels dubbelbrekend.

20. *Eigen geval B.* Carcinoom van de linker bijnier met metastasen in lever, longen, pleura en wervels. Tumorthrombose van de vena suprarenalis.

Kliniek. Sigarenmaker van 59 jaar met diabetes, schrompelnieren, cystitis en ozaena; overlijdt aan longontsteking.

Anatomie. Als toevallige vondst halve-vuist-groot gezwel van de linker bijnier met vervetting, bloeding en necrose, dat door de vena suprarenalis tot juist in de vena renalis is doorgegroeid. Langs den rand van het gezwel, wordt, onder de kapsel, op verschillende plaatsen bijnierweefsel aangetroffen. Op enkele plaatsen doet het microscopisch beeld aan de zona fasciculata denken, meestal is de structuur meer soliede. Kleine metastasen op de boven vermelde plaatsen. Behalve de bovenvermelde diagnosen wordt miliairtuberculose van de lever gevonden. Genuine schrompelnieren, rechter bijnier normaal.

Bespreking.

Deze opsomming is alleen bedoeld om aan te geven welke verschijnselen door bijniercarcinomen veroorzaakt kunnen worden en is dus niet volledig. Het aantal gevallen is te gering om belangrijke gevolgtrekkingen te kunnen maken en men moet volstaan met enkele algemeene opmerkingen.

Wat geslacht en leeftijd der patiënten betreft, blijkt dat

bijniercarcinomen, zoowel bij mannen als bij vrouwen, op zeer verschillenden leeftijd kunnen voorkomen. In deze twintig gevallen werd zes maal een gezwel in de nierstreek waargenomen, eenmaal werd de bijniertumor voor een groote milt gehouden. Behalve een palpabele tumor kan pijn aanwezig zijn. Zelden is er eiwit in de urine, in een geval (6) slechts bestond bloedwateren.

Tweemaal werd een levertumor, eveneens tweemaal een longtumor gediagnostiseerd. Driemaal is geen ziektegeschiedenis vermeld. In de resteerende zes gevallen werd geen tumor verondersteld, eens werden oedemen en venectasiën gevonden, tweemaal alleen oedemen, tweemaal diabetes en eens beheerschten hersenverschijnselen het klinische beeld. In enkele gevallen werden merkwaardige groeistoornissen waargenomen, waarop later uitvoerig zal worden teruggekomen. In onze gevallen ontbraken zij. Voor de overige klinische verschijnselen zie men de afzonderlijke gevallen.

De *bijniertumor* bevond zich in 13 gevallen links, 6 maal rechts en was 1 maal dubbelzijdig. Zooals in den aanvang van dit hoofdstuk werd bemerkt, is over de betrekkelijke veelvuldigheid van één- of dubbelzijdigheid geen juist beeld te krijgen, omdat de kans grooter is, dat primaire kwaadaardige gezwellen van de bijnier voor metastasen gehouden zullen worden, wanneer zij dubbelzijdig zijn.

Van deze 20 gevallen zijn er 9 in de venen doorgegroeid, 5 maal was de vena cava inferior over een belangrijk stuk gethromboseerd. Eenmaal (geval 8) werden groote gezwelemboli in takken van de arteria pulmonalis gevonden. Het meest veelvuldig werden metastasen aangetroffen in lever en longen: respectievelijk 16 en 13 keer, waarbij te bedenken is, dat tweemaal geen thorax-obductie verricht werd (gevallen 1 en 10). De longmetastasen kunnen evenals die in de lever zich voordoen als aparte ronde knobbels.

Metastasen in de nier kwamen vier maal voor; ook dit cijfer heeft geen waarde, omdat mogelijke Grawitztumoren meestal worden uitgesloten. Verdere metastasen bevonden zich in de lymphekliéren (drie maal), de wervelkolom (twee maal), het skelet van de extremiteiten (twee maal), de hersenen, de dura, in een ovarium, het peritoneum, onderhuids en in de spieren (alle éénmaal).

De bijniertumor was nogal eens uit aparte afgekapselde knobbels opgebouwd, waarin uitgebreide bloeding, necrose en vervetting werden waargenomen. Een deel van het vet was, waar dit werd nagegaan, dubbelbrekend.

Het microscopisch beeld vertoont gelijkenis met de bijnierschors, met name de zona fasciculata. Soms kan die gelijkenis zeer groot zijn, andere malen bestaat zij slechts hier en daar. Slechts eenmaal wordt alle gelijkenis met bijnierschors ontkend.

Eens ook werd gelijkenis met de zona glomerulosa opgemerkt (geval I, 5).

Vaak wordt een perivasculaire structuur beschreven met radiair gerangschikte zuilen en epitheelcellen. Dikwijls ook zijn reuzencellen vermeld.

Eens (geval 6) werd duidelijke buisvormige structuur waargenomen, veelal werd het verschil in microscopischen bouw met de Grawitztumoren van de nier op den voorgrond gesteld; met name het ontbreken van de groote heldere cellen en van lumina in de autochthone schorsgezwellen. Over het eerste van deze beide verschilpunten is men het wel eens, wat de holten betreft is de discussie nog lang niet gesloten. Ipsen betwijfelt of de holten der Grawitztumoren echte klier-lumina zijn en ziet het verschil in het ontbreken van papillairen bouw bij autochthone schorsgezwellen. Prym beschreef een dubbelzijdig adenoom van de bijnierschors met exquisiet papillairen bouw; door zwelling van het bindweefsel ontstaan daarbij pseudolumina.

Men doet dus verstandig voorloopig een afwachtende houding aan te nemen; in ieder geval is het wenschelijk de Grawitztumoren van de nier en de autochthone carcinomen van de bijnier gescheiden te houden.

Een belangrijk verschilpunt tusschen beide, waarop Glynn de aandacht heeft gevestigd, is het ontbreken van algemeene groeiafwijkingen bij Grawitztumoren, welke in een deel der gevallen van bijnierschors-gezwellen werden aangetroffen.

Groeistoornissen.

Op de groeistoornissen bij autochthone schorsgezwellen van de bijnier heeft Linser het eerst gewezen. Zijn patient vertoonde reuzengroei op kinderleeftijd en vroegtijdige ontwikkeling.

Bulloch en Sequeira (1905) verzamelden 12 gevallen van bijnierschorsgezwellen bij kinderen, die gepaard gingen

met beharing van het gelaat en de genitaalstreek en vroegtijdige ontwikkeling van de geslachtsorganen. Enkele malen wordt geringe pigmentatie van de huid beschreven, nooit de ziekte van Addison. Wat de geestestoestand betreft, zijn de kinderen vaak „dull".

Slechts twee gevallen komen bij jongens voor, de rest zijn meisjes. Tweemaal was de anatomische diagnose sarcoma, in de overige gevallen steeds carcinoma of hypernephroma van de bijnier. Vermoedelijk zijn deze twee „sarcomen" ook carcinomen.

Guthrie en Emery (1907) maken in navolging van Parkes Weber onderscheid tusschen twee typen van vroegrijpheid, die bij schorstumoren van de bijnier zijn waargenomen, n.l.

1o. *obesitas praecox.*

2o. *het musculaire* of *infant-Hercules type.*

Met obesitas praecox wordt bedoeld een vetlijvigheid zooals die op middelbaren leeftijd pleegt voor te komen en niet zoo maar vetzucht als „variatie", of zooals die veroorzaakt wordt door een overmaat van patent voedingsmiddelen.

Bij obesitas praecox is het gezicht opgezet en rood, zooals fraai te zien is op de afbeelding van hun eigen geval, waarvan terecht gezegd wordt: „he presented a striking resemblance to a burly brewers drayman in miniature." Fig. 2.

Hirsutiës, overtollige beharing, komt zonder uitzondering in beide typen voor.

G. en E. wijzen er op, dat de bijniertumor veel vaker linkszijdig is dan rechtszijdig. Sindsdien zijn ongeveer evenveel linkszijdige als rechtszijdige gezwellen beschreven.

De progeria van Gilford, later ook nanisme senil genoemd, waarbij atrophie van de bijnieren gevonden werd, blijft buiten beschouwing, omdat het aangenomen verband van deze afwijking met de bijnieren nog niet voldoende gegrondvest is.

In 1910 heeft Apert voorgesteld dit syndroom *hirsutisme* te noemen, in 1911 geeft hij een voortreffelijk, breed opgezet artikel over de bijnierschors, waarin hij zijn syndroom kenmerkt door:

1o overmatige haargroei, n.l. vroegtijdig verschijnen van oksel-en schaamharen bij kinderen;

2o algemeene adipositas;

3o stoornis in de geslachtsfuncties, te weten: bij kinderen vroegtijdig optreden van menstruatie en ontwikkeling der uitwendige geslachtsorganen; na de puberteit het wegblijven der menstruatie en na de menopause metrorrhagiën.

De volwassenen zijn alle van het vrouwelijke geslacht, de kinderen meestal ook.

Apert verzamelt bovendien een aantal gevallen van hyperplasie van de bijnierschors bij vrouwelijke pseudohermaphroditen.

Een uitgebreid artikel van Glynn (1911) behandelt eveneens de bijnierschors en de ervan uitgaande tumoren. De bijniergezwellen worden verdeeld in merggezwellen (gliosarcomen en sarcomen) en schorsgezwellen (sarcomen en hypernephromen of mesotheliomen).

Hij voegt aan het lijstje van Bulloch en Sequeira vijf nieuwe gevallen toe en komt tot de slotsom, dat bijnierschorsgezwellen de manlijke primaire en secundaire geslachtskenmerken doen optreden of versterken ten koste van vrouwelijke, hetgeen blijkt uit het verschijnen van een baard bij meisjes, de afwezigheid van menstruatie en de hypertrophie van de clitoris, ook uit de spierontwikkeling bij jongens.

Slechts eenmaal werd bij een kind een bijnierschorsgezwel waargenomen, dat niet tot deze veranderingen aanleiding had gegeven. Dit is geval I van Bruchanow (1899), een maligne tumor van linker nier en bijnier en dus niet eens geheel zeker van de bijnier uitgegaan.

Andere gezwellen van de bijnier en Grawitztumoren van de nier geven deze afwijkingen niet.

Bij volwassen jonge vrouwen werden in een aantal gevallen baardgroei en afwijkingen in de geslachtsfuncties waargenomen, met name wegblijven van de menstruatie. Alleen het door hem vermelde geval van Ogston II behoort hier niet thuis.

Verder geeft Glynn een lijst van de bekende gevallen van pseudohermaphroditismus femininus externus met bijnierhyperplasie.

Gallais spreekt in zijn mooi proefschrift (1912) van het *syndrome génitosurrénal*, waarvan hij vier vormen onderscheidt:

1o Le pseudo-hermaphroditisme surrénal. Pseudohermaphroditismus femininus met hyperplasie van de bijnierschors, zooals dit reeds eerder vermeld is (Apert, Glynn).

2o Le virilisme surrénal. Tegelijk met een bijniertumor ontwikkelen zich op min of meer jeugdigen leeftijd secundaire geslachtskenmerken ten deele van het werkelijk geslacht, ten deele van het manlijk geslacht.

Op dit stadium van overmatige, abnormale ontwikkeling volgt een kachectisch stadium.

Van Gallais' eigen gevallen is alleen XII anatomisch gefundeerd; in XIII bestaat een tumor in de nierstreek, in XIV is geen tumor gevoeld. Een heel bijzonder plaatje is dat van geval XXXI, de waarneming van Guinon et Byon, een meisje van 12 jaar, dat er uitziet als een volwassen vrouw met bakkebaarden; hier werd geen tumor gevoeld. Fig. 5.

3o Forme menstruelle, dysmenorrhoe bij volwassen vrouwen met een bijnierschors-tumor;

4e Forme obstétricale, bijnieradenoom met tubaire graviditeit.

De beide laatste vormen zijn voorloopig niet erg aannemelijk.

Krabbe (1921) noemt het syndroom evenals Gallais *virilisme*, gekenmerkt door *1o*, hypertrichosis, *2o*. hypertrophie van den clitoris en *3o*, diepe stem. Daarbij komt soms voor obesitas, spierhypertrophie en hypertrophie van het skelet.

Mathias (1922) geeft een onvolledig en verward overzicht, zoodat daarop niet nader behoeft te worden ingegaan.

Gevallen van bijnierschorsgezwel met groeistoornis.

De volgende tabellen II en III, geven een kort overzicht over de voor mij toegankelijke gevallen van bijnierschorsgezwellen met groeiafwijkingen.

In het geheel zijn het 31 gevallen.

In 19 gevallen zijn metastasen gevonden, 12 maal bestonden geen metastasen. Waar de goed- of kwaadaardigheid voorloopig niet aan den microscopischen bouw kan worden herkend, is het verkieselijk deze gezwellen voorloopig alle

als schorsgezwellen aan te duiden. Wanneer de metastasen ontbreken, late men de goed- of kwaadaardigheid in het midden.

Bij kinderen, tabel II, gaat een groot bijnierschorsgezwel, of er teekenen van kwaadaardigheid zijn of niet, steeds vergezeld van de besproken merkwaardige verschijnselen. Dat deze niet gemakkelijk uit één gezichtspunt te verklaren zijn, blijkt wel uit de talrijke pogingen, die daartoe gedaan zijn.

In hoofdzaak zijn de vroegrijpheid, het optreden van manlijke secundaire geslachtskenmerken of de beharing door de verschillende schrijvers op den voorgrond gesteld.

Hijmans van den Bergh (1915) noemt het complex van groeistoornissen hypergenitalisme en formuleert het als volgt: „Het hypernephroom bij jonge kinderen is, bijna zonder uitzondering gekenmerkt door vroegtijdigen groei van het geheele lichaam en van de geslachtsorganen, met rijkelijke ontwikkeling van den haargroei en van het vet. Somtijds is er pigmentatie van de huid, maar geen bronskleurige als bij Addison. Wat de geestestoestand betreft, zijn de kinderen vaak dof."

In de gevallen van Guthrie en Emery (II, 13) en Glynn (II, 14) bestond geen hypertrophie van de uitwendige genitaliën.

Glynn acht het overwegen van manlijke secundaire gegeslachtskenmerken voor het syndroom typeerend, te weten het optreden van baardgroei bij de meisjes, het ontbreken van menstruatie (hetgeen niets bijzonders is) en de hypertrophie van den clitoris. Glynn zelf geeft o.a. op als bezwaren tegen zijn opvatting, dat eenmaal vroegtijdige menstruatie werd waargenomen (II, 9)en tweemaal vroegtijdige ontwikkeling der borsten (II, 2 en 9). Het eenige verschijnsel, dat nooit ontbreekt, is een abnormale beharing (hirsuties)en het is dus juist het syndroom met Apert hirsutisme te noemen. Wij komen tot de volgende slotsom:

Groote gezwellen van de bijnierschors bij kinderen gaan, wellicht zonder uitzondering, gepaard met *hirsutisme*, waarvan het eenige constante verschijnsel is, een vroegtijdige beharing. Bij meisjes treedt een beharing op van vrouwelijk, soms van manlijk type en ook andere manlijke secundaire geslachtskenmerken, zooals een diepe stem, kunnen zich voordoen. In die gevallen zou men van virilisme kunnen spreken.

Meestal zien de kinderen er veel ouder uit dan zij zijn, bestaat een vroegtijdige ontwikkeling van de uitwendige geslachtsorganen en een zwaarlijvigheid, zooals die op middelbaren leeftijd pleegt voor te komen. Het spierstelsel en het skelet kunnen vroegtijdig sterk ontwikkeld zijn.

Door overwegen van enkele dezer verschijnselen kunnen zeer uiteenloopende beelden ontstaan.

Vergelijkt men b.v. de afbeeldingen van Linser (fig. 1) en Guthrie en Emery (fig. 2), de één een kleine magere gespierde jongeman van kinderlijke lichaamsverhoudingen met zeer grooten penis, de ander inderdaad een bierbrouwersknecht in miniatuur, met niet abnormaal ontwikkelde geslachtsorganen, dan blijkt, dat men soms met Weber een vetlijvig en een gespierd type zal kunnen onderscheiden. De eenige overeenkomst tusschen alle vormen is inderdaad de abnormale beharing.

Tot nu toe zijn veel meer gevallen bij meisjes bekend dan bij jongens (18 tegen 3) en was de primaire tumor 12 maal zoo vaak linkszijdig als rechtszijdig.

Bij volwassen vrouwen (tabel III), kunnen bijnierschorsgezwellen geheel overeenkomstige afwijkingen te weeg brengen, die wij dus ook met hirsutisme willen aangeven. Hirsuties en uitblijven van de menstruatie schijnen daarbij steeds voor te komen. Verder zijn vetzucht, stemverandering, atrophie van de borsten en verandering van het karakter beschreven.

De grenslijn tusschen beide tabellen is niet gemakkelijk te stellen. Het is soms moeilijk uit te maken, welke de eerste verschijnselen van hirsutisme waren; niet altijd is bekend wanneer zij optraden. In principe werd getracht, die gevallen tot de volwassenen te rekenen, waar de eerste verschijnselen werden waargenomen na de, op den normalen tijd ingetreden menstruatie.

Van bijzonder belang zijn de waarnemingen van Knowsley Thornton (tabel III, 1), Eliott (III, 8), en Codman (III, 9), omdat hier de onder den invloed van den bijniertumor opgetreden verschijnselen na exstirpatie van den tumor weer zijn teruggegaan. Omtrent het causale verband kan in deze gevallen dus geen twijfel bestaan.

De forme menstruelle en forme obstétricale van het syndrome génito-surrénal van Gallais moet men voorloopig niet al te serieus opvatten.

Bij volwassen vrouwen vinden wij dus, dat bij schorsgezwellen van de bijnier, behalve beharing en vetlijvigheid, een aantal manlijke eigenschappen kunnen optreden. Men heeft hier dus meer recht van virilisme te spreken dan bij kinderen. Het omgekeerde, het ontstaan van vrouwelijke eigenschappen bij een man is slechts eens waargenomen. Dit is het tweede geval van Mathias (blz. 59), waarin zich vrouwelijke borsten ontwikkelden en atrophie van de testes optrad.

Bij kinderen zijn de schorsgezwellen van de bijnier regelmatig aanleiding tot het ontstaan van deze verschijnselen, bij mannen slechts bij wijze van uitzondering, terwijl de schorsgezwellen bij vrouwen even goed wèl als niet van deze verschijnselen vergezeld kunnen gaan, zonder dat voor dit wisselend gedrag een reden is op te geven. De wonderlijke verschijnselen waardoor het hirsutisme is gekenmerkt, hebben van oudsher zeer de aandacht getrokken. Eenige afbeeldingen van gevallen uit de literatuur vindt men op de eerste twee platen, fig. 1—6, achter den tekst. Het verband van de bijnieren tot de geslachtsfuncties blijkt verder uit het optreden van hypertrophie van de bijnieren na castratie, waarop Theodosieff (1905) heeft gewezen, en het reeds meermalen vermelde voorkomen van hypertrophie van de bijnieren bij pseudohermaphroditismus feminus.

Over de moeilijkheden bij het beoordeelen van gevallen van bijnierschorsgezwellen uit de literatuur, vindt men een overzicht op blz. 59, waar een aantal in de andere tabellen niet opgenomen gevallen zijn vermeld.

Tot slot is geval XIV van Gallais onvertaald en onverkort weergegeven, als voorbeeld van een klinische beschrijving van het hirsutisme blz. 61.

Tabel II.

Bijnierschorsgezwellen met hirsutisme bij kinderen.

1. Cooke, (1756). Meisje van 7 jaar. Enorme obesitas, Overvloedige haargroei op gelaat en genitaliën. Dood onder convulsies. Groot gezwel op de plaats van de linker bijnier.

2. Tilesius, (1803). Meisje van 4 jaar, dat 80 c.M. groot is. Enorme adipositas. Vroegtijdige ontwikkeling van de

borsten en schaamharen. Ganzen-ei-groot gezwel van de linker bijnier met metastasen in de lever.

3. Ogle, (1863). Meisje van 3 jaar. Zeer zwaarlijvig, groot. Algemeene haargroei met duidelijke snor en schaamharen. Week carcinoom van de linker bijnier.

4. Fox, (1885). Meisje van 2 jaar. Grof en opgeblazen sinds 10de maand. Opvallend behaard, vooral in de schaamstreek. Vroegtijdige ontwikkeling van vulva en clitoris. Enorme dorst en eetlust. Dof (= dull). Bij klinisch onderzoek groote lever en links een tumor, die niet de milt schijnt te zijn. Kokosnoot-groot gezwel van de linker bijnier, dat voor een grootcellig sarcoom wordt gehouden. Rechter bijnier niet gevonden. Thrombose van de vena cava inferior, die door rechter boezem tot in rechter kamer reikt. Metastasen in de longen.

5. Dickinson, (1885). Meisje van 3 jaar, dat van het eerste jaar af sterke beharing vertoont, vooral van mons veneris. Ruwe stem, dof. Groot gezwel van een bijnier.

6. Orth, (1893). Meisje van 4½ jaar met ontwikkeling van schaamharen en baard. Vroegtijdige ontwikkeling van de uitwendige genitaliën. Geen zwaarlijvigheid vermeld. Sinds het tweede jaar bestaat een buikgezwel, dat blijkt een carcinoom van de rechter bijnier te zijn met metastasen in lever en longen.

7. Dobbertin, (1900), (tabel 1, 5).

8. Linser, (1903), (tabel I, 6). Fig. 1.

9. Bulloch en Sequeira, (1905), (tabel I. 8).

10. Ritchie, (1905). Meisje van 4 jaar met vroegtijdige ontwikkeling van de uitwendige geslachtsorganen en schaamharen. Goede voedingstoestand maar geen vetzucht. Grootcellig sarcoom van een bijnier. Geen metastasen.

11. Adams, (1905) en Johnson, (1907). Jongen van 16 jaar. Puberteit op het 10de jaar. Krachtige spierontwikkeling. Hij verslaat alle mededingers in athletiek. Geen vetzucht. Palpabele tumor. Groot carcinoom van linker bijnier, dat de lever infiltreert. Proeflaparotomie. Tumor inoperabel. Dood 17 maanden na operatie.

12. Miller, (1905). Meisje van 3 jaar met vroegtijdige ontwikkeling van uitwendige genitaliën en schaamharen.Congestie van het gelaat. Opzetting van den buik. Hypernephroom

van rechter bijnier met metastasen in lever, mesenteriaalklieren en rechter long.

13. Guthrie en Emery, (1907). Intelligente jongen van 4¾ jaar, die er uitziet als een bierbrouwersknecht met dikke roode wangen. Hij is na een aanval van mazelen 3 jaar geleden zeer dik geworden met haargroei, vooral op gelaat en schaamstreek. Algemeene en plaatselijke vetzucht, behalve aan de beenen. Geen hypertrophie van genitaliën. Hij overlijdt aan algemeene tuberculose. Bij obductie verspreid talrijke kaashaarden, o.a. in abdominale lymphklieren. Walnoot-groot carcinoma van linker bijnier zonder metastasen. Rechter bijnier niet gevonden. Geen afwijkingen van andere klieren met inwendige afscheiding. Fig. 2.

14. Glynn, (1911). Dik meisje van 5 jaar met buiktumor onder rechter ribbenboog, dat er uit ziet als een bakvisch; haargroei op bovenlip en pubes. Geen hypertrophie van uitwendige genitaliën. Vroeger was het kind zeer intelligent, nu is het apathisch. Dood onder koortsen en stuipen. Enorm hypernephroom van rechter bijnier, dat in een kleine vene is doorgegroeid. Geen metastasen.

15. French, (1911). Meisje van 7 jaar, dat op 1½-jarigen leeftijd schaamharen kreeg. Hypertrophie van genitaliën. Linkszijdige tumor, die voor een bijniertumor gehouden wordt. Deze wordt met de nier verwijderd. Exitus. Metastasen in de longen. Hypernephroma met neiging tot radiaire rangschikking der cellen om de vaten, zooals in een perithelioma.

16. Hijmans van den Bergh, (1915). Meisje van 3 jaar met gelaatsuitdrukking als van een veel ouder mensch. Diepe altstem. Lengte 101 c.M. Verbazende ontwikkeling van uitwendige genitaliën en schaamharen. Links een tumor in de nierstreek, waarboven de milt is te voelen. Hypernephroom. Exstirpatie van het kinderhoofd-groot gezwel. Exitus. Microscopisch is het gezwel een hypernephroom. Het is in de vena renalis doorgegroeid. Fig. 3.

17. Schiff, (1918). Meisje, leeftijd niet vermeld. Matige baardgroei. Beharing van schaamstreek. Vroegtijdige ontwikkeling van genitalia externa. Obesitas. Het gelaat lijkt op dat van een volwassene. Onder de vergroote lever is in de nierstreek een tumor te voelen. Operatie. Dood. Groot hypernephroom van de rechter bijnier zonder metastasen.

18. Ambrozic en Baar, (1921). Meisje van 3 jaar, dat er uit ziet als een meisje van 6. Het os pisiforme is in het Röntgen-beeld van de hand duidelijk aanwezig. Hypertrophie en beharing van uitwendige genitaliën. Diepe stem. Retroperitoneale tumor links. Operatie. Exitus. Groot hypernephroom van de linker bijnier. Geen metastasen.

19. Mathias, (1922), (geval I). Meisje van 18 jaar, dat op het derde jaar een baard en sterke algemeene beharing vertoont. Op haar 9de jaar is zij groot en sterk, de ledematen zijn naar verhouding kort ten opzichte van den romp. Diepe stem. Hypertrophie van genitalia, aanwezige schaamharen. Menstruatie. Borsten niet ontwikkeld. Geen vetzucht vermeld.

Negen jaar lang wordt het kind in een kermistent tentoongesteld. Op haar 16e jaar wordt een gezwel gevonden in de rechter buikhelft. Dit gezwel groeit op haar 17e jaar snel. Exstirpatie. Exitus. De twee-vuist-groote tumor van de rechter bijnier blijkt een hypernephroom. Geen metastasen vermeld.

20. Hoag, (1923). Meisje van 4 jaar. Op het 3de jaar haargroei in de schaamstreek. Op haar 4de jaar linkszijdige convulsies zonder blijvende neurologische afwijkingen. Uitwendige genitaliën als van een volwassene. Geen bijzondere vetzucht. Diepe stem. Groot gezwel rechts onder de lever, dat in overeenstemming met de klinische diagnose een hypernephroom blijkt te zijn. Geen metastasen.

21. Sachs, (1924). Meisje van 3 jaar. Vanaf het eerste jaar vroegtijdige ontwikkeling van uitwendige geslachtsorganen en schaamharen. Maakt over het geheel geen ouderen indruk. Kinderlijke stem en kinderlijke psyche. Algemeene hypertrichosis. Slappe spieren, geen vetzucht. Inwendige geslachtsorganen normaal. Kinderhoofd-groote schorstumor van linker bijnier, die in de vena renalis is ingegroeid en longmetastasen heeft gemaakt. Dood na exstirpatie van den primairen tumor.

Wellicht bijnierschorsgezwellen met hirsutisme bij kinderen.

a. Bevern en Romkild, (1802). Meisje van 3½ jaar, dat er uit ziet als 20. Vetzucht. Beharing van genitaliën en gelaat. Groot gezwel, dat met de uterus identisch zou zijn en naar boven toe samenhangt met een klierachtig lichaam in de streek van de flexura coli sinistra.

b. Walker, (1905). Meisje van 8½ jaar met van het 5de jaar af vetzucht, baard en schaamharen. Zij ziet er uit als een man van 20. Linker nier zoo groot als een kokosnoot. Metastasen in de lever, rechter nier en lymphklieren. Bijnieren niet vermeld.

c. Guinon en Byon, (1906). Meisje van 15 jaar. Op het 4de jaar treden enorme adipositas en abnormale beharing op. Huid bronsachtig en schubbig. Op het 12de jaar ziet zij er uit als een dik vrouwtje van middelbaren leeftijd met manlijken haargroei. (o.a. bakkebaarden en snor). Hypertrophie van genitaliën. Exitus in 24 uur aan asphyxie. Geen obductie. Fig. 5.

d. Lett, (1907). Jongen van 4 jaar. Twee jaar geleden ontwikkelden zich schaamharen. Algemeene beharing. Penis en testikels volwassen. Basstem. Spieren bijzonder ontwikkeld. Skelet evenzoo. Geen gezwel van de bijnier te voelen.

e. Gallais, (1912), (geval XIII). Meisje, dat op haar 10de jaar wel 15 lijkt, op haar 12de treedt de puberteit op, de borsten zijn zeer ontwikkeld. De gelaatstrekken verscherpen zich, de stem wordt zwaar. Op haar 18de jaar enorme spierkracht. Huwelijk. Er treedt sterke adipositas op. Amenorrhoe. Men is van zwangerschap overtuigd. De buik neemt in omvang toe, maar baring blijft uit. De vroedvrouw vindt een groot gezwel in den buik en Gallais wordt geraadpleegd. De echtgenoot deelt hem mede, dat hij meent een „bique-bouc", in de taal der geitenfokkers synoniem met hermaphrodiet, gehuwd te hebben. Enorme beharing als bij een man. Groote clitoris. Groot gezwel in de rechter nierstreek. Dood aan phthisis galoppans en meningitis? Geen obductie.

f. Gallais, (geval XIV) volgt in extenso, onvertaald.

g. Jump, Beates en Babcock, (1914). Meisje van 7 jaar met haargroei op pubes en gelaat, hypertrophie der genitaliën. Basstem. Geweldige spierkracht. Tumor in rechter hypochondrium. Zij ziet er uit als een jongen van 18. Bij de geboorte woog zij 6 pond, terwijl haar tweelingzuster 4 pond woog. Operatie. Exitus. Alleen obductie van buikorganen. „The growth involved the whole right kidney, there was no line of separation between the adrenal and the kidney". Geen metastasen gevonden. Het is een hypernephroom van de schors. (In dit geval is niet zeker of het gezwel in de nier of bijnier ontstaan is).

III. Bijnierschorsgezwellen bij volwassen vrouwen met hirsutisme.

1. Knowsley Thornton, (1890). Vrouw van 36 jaar met een buiktumor, die voor de groote milt wordt gehouden. Thornton houdt het voor een niergezwel, omdat voor den tumor een darmlis verloopt. Er zijn geen verschijnselen van den kant van de nier, geen bloedwateren of gevoeligheid van den blaas. Geen pijn.

Zes jaar geleden was oöphorectomie verricht. Spoedig daarna overmatige haargroei, zoodat zij zich moest scheren. Voedselvrees. Geen menstruatie. Abdominale nephrectomie. Groote tumor op de plaats van de bijnier en intacte nier verwijderd. Na een absces, dat in de long doorbrak, herstelt pat. zoodat zij haar vrouwelijk uiterlijk herkrijgt. Richards (1905), vermeldt, dat zij twee jaar na de operatie aan intraperitoneale metastasen overlijdt. De tumor wordt voor een schorsgezwel van de bijnier gehouden.

2. Linser, (1903) en Bulloch en Sequeira, (1905) vermelden een Londensch museumpraeparaat van een rechtszijdig bijniercarcinoom, dat van een 32-jarige vrouw afkomstig is, die aan gelaat en ledemeten dicht behaard was. Geen menstruatie. Metastasen in lever en lymphklieren.

3. Bortz en Thumin, (1909). Meisje van 17 jaar, dat bij haar 15e jaar begint te menstrueeren; na een jaar houdt den menstruatie plotseling op, krijgt zij baard en snor en beharing van de linea alba. Manlijke stem. Vetzucht. Behalve dat zij een baard heeft, maakt zij geheel een vrouwelijken indruk, mammae en genitaliën wel ontwikkeld. Zij overlijdt op haar 17e jaar aan een panaritum. Bij de door Pick verrichte obductie blijkt een groot gezwel van de linker bijnier te bestaan, opgebouwd uit talrijke botergele knobbels met haemorrhagische partijen. In de rechter bijnier twee kersgroote dergelijke knobbels Geen ingroeien in vene of metastasen. Ovariën vertoonen enkele corpora alba. De tumor blijkt een struma suprarenalis zonder teekenen van kwaadaardigheid. Fig. 4.

4. Winkler, (1909), (geval A, 7, zie tabel I, 11.)

5. Goldschwend, (1910). Vrouw van 39 jaar, die sinds 3 jaar geen menstruatie gehad heeft. De laatste 4 maanden van haar leven pijn in de bovenbuik. Er ontwikkelen zich

snor en baard en abnormale haargroei op abdomen. Kinderhoofd-groot gezwel van linker bijnier met levermetastasen.

6. Gallais, (1912), (geval XII). Meisje van 19 jaar, dat op haar 13de jaar begint te menstrueeren. Tusschen 14de en 17e jaar wordt zij dik, de pauzen tusschen de menstruaties worden langer. Zij voelt zich hoe langer hoe meer tot het vrouwelijk geslacht aangetrokken. Op het 18e jaar verdwijnen de menses, zij wordt zenuwachtig. Adipositas en toename van spierkracht. Op haar 19e jaar ontstaan oedemen en na haaruitval hypertrichose, o.a. van de bovenlip. Later ook baardgroei. De borsten zijn klein. Nu volgt een periode van asthenie. De huid is grijsachtig gekleurd. Patiente begint te vermageren en er ontstaan striae in de oksels en aan den binnenkant van de dijen. Patiente lijkt evenveel op een man als op een vrouw en ziet er veel ouder uit dan zij is. Zij heeft lendenpijn. De huid is hard, voelt aan als een geplukte vogel. Uitgezette venen op de buitenvlakte van de dijen. Er is enorm oedeem van de onderste extremiteiten. Tijdelijke verbetering na toedienen van bijnieren van een vaars. In rechter hypochondrium een groot gezwel. Pat. krijgt longverschijnselen, overlijdt in aanval van dyspnoe. Fig. 6.

Anatomie. Groot hypernephroom van linker bijnier met metastasen in lever en longen. Ovariën klein met resten van corpora lutea.

7. Glynn en Hewetson, (1914). Vrouw van 44 jaar, ongehuwd. Menstruatie begon op 14de jaar, hield op met 28e jaar. Adipositas. Haargroei op gelaat, borst en buik. Stem wordt ruwer. Twee jaar geleden ontwikkelde zich een buiktumor met pijnaanvallen. Acne in het gelaat. Platte borsten. Tumor zoo groot als een voetbal in linker bovenbuik. Operatie: dood. Hypernephroom van linker bijnier zonder metastasen.

8. Elliott, (1914). Meisje van 21 jaar. De ontwikkeling van een gezwel van de..... bijnier veroorzaakt het uitblijven van de menstruatie, atrophie der borsten, verschijnen van baard en snor en het optreden van manlijke lichaamsvormen. Na de exstirpatie van den tumor keeren de normale verhoudingen terug, zooals vermeld is in de dissertatie van Goormagtigh.

9. Codman (1921). Vrouw van 34 jaar, gehuwd, kinderloos. Haargroei op borst en kin. Hypertrophie van clitoris.

Atrophie der borsten. Uitblijven van menstruatie. Groote bijnierschorstumor verwijderd. Daarna zijn afwijkingen der secundaire geslachtskenmerken veel verbeterd, menstruatie is weer opgetreden. Overleden aan metastasen.

Aanhangsel: Bijniercarcinoom bij volwassen man met optreden van vrouwelijke eigenschappen.

Mathias, (1922). Man van 27 jaar. Op 26e jaar dyspnoe. Opzetten van de borsten en kleiner worden van de testikels. Afname van potentie. Gezwel in linkerbovenbuik De testes zijn erwtgroot. Sterke beharing. Geen adipositas. Dood onder verschijnselen van levermetastasen en compressie der vena cava inferior.

Anatomie. Hypernephroom van corticaal type.

Geen nauwkeurig sectie-verslag.

Bittorff heeft in dit geval de juist klinische diagnose gesteld.

Korte opgaaf van een aantal tot nog toe niet door mij vermelde gevallen van bijniercarcinoom.

Richards, (1905) beschrijft de gevallen van nier- en bijniergezwellen, die van 1826 tot 1904 in Guy's Hospital voorgekomen zijn. Hiervan zijn 12 bijniertumoren. In den beginne ontbreekt de microscopie, zoo is geval 3 waarschijnlijk wel een carcinoom, door het ontbreken van microscopisch onderzoek echter niet bruikbaar. Geval 5 is een neuroblastoma. Geval 30 waarschijnlijk ook. In 4 gevallen (15, 22, 36 en 40) is de oorsprong van den tumor onzeker en in de 5 overblijvende gevallen ontbreken metastasen (44, 49, 53, 59 en 68).

De Besche (1907) vermeldt een dubbelzijdig appelgroot bijniercarcinoom met metastasen in de ribben en een adenocarcinoom van de maag, dat in de regionaire lymphklieren metastaseeert. Uit de microscopische structuur der gezwellen blijkt, dat dit een carcinoma duplex is. Het valt moeilijk met deze opvatting genoegen te nemen.

Winkler (1909) beschrijft 10 carcinomen en 3 sarcomen, die alle van de bijnierschors zouden uitgaan. Van de

carcinomen zijn 1, 2, 3, 5 en 9 achterwege gelaten, omdat de oorsprong van den tumor in deze gevallen onzeker is.

Geval 10 is een groote tumor zonder metastasen. Van de sarcomen zijn er twee waarschijnlijk neuroblastomen, in het derde is de oorsprong van den tumor onzeker.

Glynn (1911), citeert geval I van Brüchanow, als geval van bijniercarcinoom bij een kind zonder hirsutisme. Hier wordt beschreven, dat aan de oppervlakte van den tumor, midden tusschen lever en nier resten van de bijnier gevonden worden, zoodat dadelijk duidelijk is, dat het gezwel uit de bijnier ontstaan is. Dit is zonder meer, niet aannemelijk. Glynn geeft zelf reeds aan, dat zijn geval 22, afkomstig van Ogston (III) vreemd is. Hier is een dubbelzijdige vergrooting van de bijnieren bij een meisje van 16 jaar, dat in ontwikkeling nog geheel kind was. Dit geval is niet te rekenen onder de bijniergezwellen bij volwassen vrouwen met geslachtsafwijkingen.

Gallais, (1912). Geval XVII, XXI en XXII betreffen ovariaaltumoren, die wat te lichtvaardig van de bijnier worden afgeleid, geval XXX is niet meer dan een opmerking, gevallen XXIII, XXIV en XXV zijn dubbelzijdige bijnierhypertrophiën, die onvolledig zijn beschreven; geval XXXVI is onduidelijk.

Wilson, (1913), (geval 2). Man van 47 jaar, was jaren lang bekend om zijn enorme kracht. Na groote ontbering op een 5 dagen lange tocht door Alaska kreeg hij pijn en bemerkte hij een zwelling in den bovenbuik. Behalve een tumor in epigastrio werden multipele gezwellen over het lichaam, het hoofd en de nek gevonden. Na de excisie van een okselmetastase wordt de diagnose hypernephroma? gesteld. Bij de obductie worden groote gezwellen op de plaats van beide bijnieren gevonden met metastasen in nieren, omentum, milt, lever, hart, longen en lymphklieren door het heele lichaam. Histologisch een typisch hypernephroma, bestaande uit groote, polyedrische cellen met eenige reuzencellen en enkele kleinere cellen. Men kan hier de juistheid der diagnose niet ontkennen en toch neemt men zoo'n geval bij voorkeur niet op in een kleine, critisch bewerkte statistiek.

Carnot, Saint Girons et Turquety, (1915). Man met tumoren van de bijnieren, die elk 20 gram wegen, met talrijke levermetastasen, metastasen onder de miltkapsel en in de mesenteriale lymphklieren. De galblaas is hard, met stijve wanden, waarin witachtige plekken, die microscopisch submuqueuze

carcinoominfiltraties blijken te zijn. Microscopisch blijken de bijnieren nog resten van normaal weefsel te bevatten. De tumor is een fraai adenocarcinoom. Men zou op grond van de beschrijving en platen de diagnose galblaascarcinoom stellen en begrijpt niet goed waarom dit een dubbelzijdig bijniercarcinoom moet zijn.

Gerlach, (1915), (geval 1), kan even goed van de nier als van de bijnier zijn uitgegaan. —

Keyser en Walters, (1924). Vrouw van 37 jaar, moeder van 10 kinderen, heeft na de geboorte van het laatste kind, 3 maanden geleden, niet weer gemenstrueerd. Zwelling van de schildklier. Pustuleuze uitslag. Haargroei op gelaat (baard) armen en borst, kaalheid van behaarde hoofd. Ruwe stem. Rugpijn. Gladde tumor onder den linker ribbenboog. De urine bevat matig veel eiwit, 6 gram suiker per 24 uur. Pols frequent. Basal metabolic rate 15 tot 28 %. Abdominale operatie. Excisie. Exitus.

Groote, knobbelige gele tumor van de linker bijnier. Polygonale cellen, waarvan de rangschikking op de zona fasciculata gelijkt. Schrijvers noemen dit een schorscarcinoom. Daar geen metastasen gevonden zijn is het beter de goed- of kwaadaardigheid in het midden te laten en eenvoudig te spreken van een schorsgezwel.

Geval XIV van Gallais.

Vers 1893 M. et Mme P..... etaient venus ouvrir à R...., un petit magasin de parfumerie. Tous deux jeunes et bien portants, le mari grand, bel homme, coiffeur de son métier, la femme grande et belle femme, au teint mat, et originaire de Martinique. Ni l'un ni l'autre n'avaient d'antécédents pathologiques. Ces deux personnes avaient deux filles: Louise, 14 ans et Marie, 12 ans et demi. Ces deux jeunes filles étaient élégantes, aimables, bien faites et d'une beauté si ravissante qu'elles faisaient l'orgueil des parents et qu'elles étaient le charme de leur clientèle. Toutes deux paraissaient avoir trois ou quatre ans de plus que leur âge réel.

Six mois à peine après l'installation de cette petite famille; l'aînée, Louise, changea complètement d'aspect. D'élancée qu'elle était, elle devint épaisse et son visage, si féminin jusqu'alors prit des traits extraordinairement masculins en cela d'une façon

d'autant plus frappante que la lèvre supérieure se recouvrit rapidement d'une moustache accentuée. Elle engraissait de jour en jour davantage, sa voix devenait masculine, les cartilages du larynx proéminaient à la face antérieure du cou. L'embonpoint, parti apparemment de la figure, envahit tout le corps jusqu'aux pieds. Le pauvre enfant avait la face boursouflée d'un érysipelateux.

Ses beaux grands yeux noirs disparaissaient dans le masque adipeux et ils n'étaient plus que deux points brillants se faisant à peine jour dans la fente palpebrale. La peau, qui autrefois était d'un blanc mat remarquable, brunit en très peu de temps et au milieu de cet ensemble gris brun on aperçut de larges taches à bords très nets de peau restée blanche. Cette modification donna aux téguments un aspect osselé et vitiligineux. Le public qualifiait alors la malade de panthère. En même temps le caractère changeait d'une façon notable. Très douce et gracieuse auparavant, elle divint autoritaire, énergique, brutale. Elle prenait à partie ses parents, les clients, et se mettait contre eux et sans motif toujours en colère. Sa voix devint de plus en plus masculine. Bref, l'ensemble de ces transformations faisait de la malade une véritable curiosité.

C'est à ce moment que je fus appelé. Je m'etais déjà interessé spontanément à l'évolution de la jeune fille, évolution qui m'intrigait beaucoup. On m'apprit alors que les deux soeurs avaient été réglées à 9 ans ½, normalement, mais que depuis un an la malade n'avait plus vu ses règles.

Elle n'avait pas d'autre affection que cette adiposité générale intéressant tout le corps, mais plus particulièrement l'abdomen et les membres inférieurs.

Devant cet ensemble de symptômes bizarres, j'envoyai la malade à Saint Louis afin d'avoir un diagnostic précis. On posa le diagnostic de „vitiligo" mais les autres symptômes restèrent sans explication. Pommades, bains, médication arsénicale, loin d'amender cet état abnormal et vraiment monstrueux, semblaient au contraire l'aggraver. —

Le corps, sauf dans les régions de peau blanche, se recouvrait de poils noirs abondants; la barbe devenait encore plus touffue, le caractère était de plus en plus irritable et violent.

De nouveau elle vint à la consultation de l'hôpital Labo-

risière ou lui fut prescrit un traitement sédatif de bromure et de bains.

Quelques jours plus tard, elle commença à faire les actes les plus extravagants. Elle grimpait aux arbres, elle passait des heures perchée au haut d'un platane en lançant des pierres aux passants.

Son agilité alors contrastait singulièrement avec le volume des jambes qui étaient devenues énormes. En même temps elle parlait avec une grande volubilité; ses associations d'idées évoluaient surtout dans l'orbe des souvenirs de son enfance; elle apostrophait de quolibets spirituels les personnes de son entourage, allait, venait, chantait et se mettait constamment dans des colères furieuses. Au cours de ces colères elle frappait sa soeur, ses parents et les clients, quant par hasard elle s'échappait dans le magasin. Ses régles etaient toujours suspendues.

L'examen physique ne fut guère facile, à cause de l'agitation de la malade. Les membres inferieurs et le ventre étaient énormes; la paroi abdominale était tellement épaissée et infiltrée de graisse, que la palpation profonde ne permettait pas de sentir les organes. Néanmoins la région lombaire droite était pesante et légèrement douloureuse, il y avait un peu d'ascite. La malade était vierge; le toucher vaginal ne fut pas pratiqué.

Un moment le diagnostic de lèpre fut soulevé et j'envoyai de nouveau la malade à Saint-Louis en proposant cette hypothèse. Là on porta le diagnostic d' „hystérie" (?) et l'on conseilla aux parents d'isoler la malade. D'autre part, le même diagnostic de lèpre proposé à un confrère qui avait exercé pendant douze ans à Haïti et qui avait soigné un certain nombre de lépreux fut catégoriquement par lui rejeté; après un examen minutieux rien ne le pouvait justifier. Cependant la malade qui pendant les douze premiers mois de son affection s'était montrée remarquablement robuste, se mit à maigrir et à s'affaiblir. L'asthenie apparut et la malade passa des journées étendue sur un canapé en tenant des propos délirants. Les poils étaient toujours durs et serrés. Très rapidement l'évolution tourna court. La petite malade se mit à tousser et à suffoquer. Elle avait les deux poumons remplis des sommets aux bases de râles gros et humides avec oedème

des bases surajouté. Ces phénomènes s'accompagnèrent alors d'oedème malléolaire et d'ascite sans albumine dans les urines. La malade après plusieurs mois d'agitation mourut alors en quelques jours au milieu de phénomènes asphyxiques et délirants.

L'évolution clinique avait eu environ dix huit à vingt mois de durée.

NEUROBLASTOMEN.

EIGEN GEVALLEN.

Geval C.

Neuroblastoma type Pepper.

Kliniek.

Patient C, een mannelijke zuigeling, is 3 Juni 1915 geboren en 21 Augustus 1915 overleden. Hij is opgenomen geweest op de afdeeling van Professor de Bruin. Het obductieverslag vermeldt omtrent de ziektegeschiedenis het volgende:

Anamnese. Het kind is ziek vanaf de vierde week na de geboorte. Het kreeg toen een opgezet buikje, daarna dikke beentjes. Ontlasting soms groen en frequent. Het kind kreeg borstvoeding en volle melk. Dit is het derde kind. De moeder is 23-, de vader 32 jaar oud. Beiden zijn gezond. Het tweede kind heeft loopende oortjes en ook een dik buikje.

Status Praesens. Bij de opname is het kind in tamelijk goeden voedingstoestand. Er is zeer sterk oedeem aan de beenen. Het abdomen is zeer opgezet en vertoont een duidelijk, zeer fijn adernet op den buik, dat in hoofdzaak evenwijdig aan den ondersten leverrand verloopt. De lever is sterk vergroot, evenzoo de milt. De omtrek over de navel was bij opname 47, de grootste omtrek 49 c.M. Geen albumen of saccharum in de urine. Soms aanvallen van cyanose en bewusteloosheid. Het kind wordt cyanotisch bij vlug drinken. Pols tijdens aanval 36, daarna 132. Bloedonderzoek negatief. Wassermann twijfelachtig. Geen oogonderzoek.

Klinische Diagnose: Tumor hepatis et lienis (sarcoma).

Dit geval werd door Professor de Bruin in de vereeniging voor paediatrie besproken.

Obductie 3084.

Inspectie. Cadaver van 59 c.M. lengte, 6 K.G. gewicht. Borstomvang ter hoogte van de papilla mammae 40 c.M. Grootste omvang van den buik, even boven de navel 54 c.M. Geen rigor. Weinig intensieve lijkevlekken. Geringe groene verkleuring om de navel. Er schijnt een weinig oedeem van het gelaat te zijn, er is ten minste aan de oogleden, slapen en wangen een geringe weeke zwelling, waarin de vingerdruk blijft staan. De voorhoofdsnaad is duidelijk te voelen, de groote fontanel ruim duim-groot, kleine fontanel even, als een putje te voelen. Geringe panniculus aan armen en borst. Sterk oedeem van de onderste extremiteiten, gering van scrotum en penis. Testikels ingedaald in het scrotum. De buik is zeer sterk opgezet, de navel niet geheel verstreken. Onderste thoraxapertuur sterk verwijd. Levergrenzen (vast) gemakkelijk door te voelen. In rechter oksel en in beide liezen zeer kleine kliertjes door te voelen.

Buiksitus. Bij het openen van den buik vloeit een geringe hoeveelheid dun vloeibaar melkachtig troebel vocht af. De lever blijkt zeer sterk vergroot, staat ± 11 c.M. onder den processus ensiformis, ± 12 c.M. onder den rechter ribbenboog, ± 10 c.M. onder den linker ribbenboog. Na het opzijklappen van den buikwand (waarbij bij doorsnijding van het ligamentum hepato-umbilicale, de vena umbilicalis gesloten blijkt te zijn, althans geen bloed bevat) hangt de onderste leverrand over de liesplooi heen en puilt de lever sterk boven den ribbenboog uit. Onder de lever komt een stuk colon transversum en eenige dunne darmlissen te voorschijn. De leververgrooting betreft zoowel de rechter- als de linkerkwab, de grens loopt iets links van de mediaanlijn. De zichtbare leverconvexiteit vertoont een indeeling in twee deelen, vrij scherp begrensd, door een dwarsverloopende lijn, ± 4 c.M. onder den processus ensiformis. Boven deze lijn is de lever bleekgeelbruin, glad, met enkele kleine putjes in de rechter kwab, 1—2 m.M. in diameter en enkele kleinere in de linker kwab. In dit gedeelte liggen, in hoofdzaak rechts, weinig geelwitte en rosewitte verheven plekjes, hoogstens halve cent-groot, die wat vaster aanvoelen dan dit overigens matig vast elastisch aanvoelende levergedeelte. Het benedengedeelte van de lever is overal licht oneffen, glanzig, bont, bruinrood tot blauwrood met zeer talrijke, vlakke witte

knobbeltjes, van speldeknop tot erwtgroot. De bruinrood en blauwrood gekleurde partijen liggen iets dieper, de witte iets hooger. In, of vlak onder de serosa zijn vrij talrijke stipvormige en iets grootere bloedinkjes. De benedenhelft van de lever ligt iets lager dan de bovenhelft.

De incisuur voor het ligamentum hepato-umbilicale is zeer duidelijk. De leverrand is vrij scherp. De lever reikt links tot voorbij de milt, buigt zich daar even om heen. Diaphragmastand: rechts 4e intercostaalruimte, links 4e rib.

Borstsitus. Thymus klein, gewicht 1 gram. Het hart is een weinig naar links verplaatst. De longen zijn weinig samengevallen, de rechterlong vertoont vrij talrijke, kleine bloedinkjes onder de pleuraoppervlakte. Borst- en buikingewanden worden te zamen uitgenomen. Verreweg het grootste gedeelte van dit praeparaat wordt door de lever ingenomen. Eerst wordt de oesophagus opgezocht, opengeknipt: geen afwijking. Aan de cardia onder het diaphragma een paar erwtgroote kliertjes.

De *milt* is 8 c.M. lang, 4½ c.M. breed, 1½ c.M. dik, bruinrood, glad, glanzig, vrij slap, week, normaal van vorm; op doorsnede duidelijke follikels, de pulpa wat gezwollen. Gewicht 27 gram.

Hart en longen worden te zamen weggenomen. Trachea en hoofdbronchus geen afwijkingen. Longen weinig lucht-houdend. In den rechter onderkwab, achter, een erwtgroot knobbeltje. Er zijn een paar zeer kleine, grauwroode kliertjes aan den hilus. Verder in de longen geen knobbeltjes, geen pneumonie.

Het *hart* vertoont op den zijkant van den linker ventrikel een speldeknop groot, wit knobbeltje. Mitraalkleppen, aortakleppen, tricuspidaal- en pulmonaalkleppen zijn goed. Foramen ovale laat juist de sonde nog door. Ductus Botalli is aan het pulmonaliseind nog open, aan het aortaeind gesloten, door intimaverdikking of georganiseerden thrombus. Hartspier bleek. Gewicht 30 gram.

Nieren en *Bijnieren.* Vervolgens worden, aan de achterzijde van het praeparaat nieren en bijnieren vrijgelegd. De nieren zijn normaal van grootte en vorm, gelobd, ureteren niet verwijd, niet verdikt. Aan rechterbijnier geen bijzonderheden, in

de linker een hazelnootgroote knobbel. Deze organen worden niet ingesneden.

In de groote vaten wordt geen tumormassa aangetroffen.

De lymphekliеren in het mesenterium zijn duidelijk voelbaar, grauwrood van kleur. De darm wordt verwijderd. Maag en duodenum worden opengeknipt. Duodenuminhoud is niet duidelijk gallig gekleurd. Bij druk komt uit de papilla Vateri, wat troebelslijmige, zeer licht gallig gekleurde massa. In het maagslijmvlies een paar vlakke, rijstkorrelgroote en iets grootere witte knobbeltjes en eenige bloedinkjes, ook een knobbeltje in het duodenumslijmvlies. Verder in maag en duodenum geen bijzonderheden. Kliertjes langs de kleine curvatuur.

Het *pancreas* voelt vast aan, vertoont op zijn sneevlak enkele wittere, niet scherp afgegrensde knobbeltjes. De eilandjes zijn verder onduidelijk te zien. Gewicht 13 gram.

Lever: gewicht 1450 gram. Heeft den vorm van een halven bol, is vast van consistentie. Overhangende randen naar de buikholte toe. Aan de ondervlakte zijn de groeven heel diep. Midden op het halve boloppervlak vertoont de lever een langwerpig gevormde plek, iets verheven, met normale leverkleur en glad van oppervlak met kleine intrekkingen, zie boven. In dit deel, dat overeenkomt met het gedeelte, dat na de buikopening juist onder den ribbenboog te voorschijn kwam, schemert de normale leverteeking door. Het sneevlak is zeer onregelmatig van oppervlak. Talrijke witte prominente partijen, afgewisseld met kleine roode inzinkingen, veroorzaken het bonte aspect. Er zijn zeer talrijke groote vaten. Het bovenbeschreven gebied, dat dan macroscopisch nog het meest op leverweefsel gelijkt, zet zich op het sneevlak 1 à 2 c.M. voort. Op het sneevlak, vooral aan den rand kleine, puntvormige bloedingen. Fig. 8.

Testes geen afwijkingen.

In dunnen- en dikken darm follikelzwelling. In het rectum weer duidelijk knobbeltjes.

Wervels macroscopisch geen afwijkingen.

Geen hersensectie.

Microscopie. Lever. Wat macroscopisch nog geheel normaal leverweefsel lijkt, blijkt bij microscopische beschouwing tusschen de levercellen in, hier en daar ook enkele tumorcellen te bevatten. Op andere plaatsen zijn deze tumorcellen tal-

rijker, met ertusschen nog enkele levercellen. In het macroscopisch echte tumorgedeelte, bevindt zich tusschen de tumorcellen nog slechts wat bindweefsel. Sommige plekjes zijn zeer bloedrijk. De tumorcellen laten zich gemakkelijk herkennen door hun zeer intensieve kernkleuring met haemateine; ze zijn zeer onregelmatig van vorm en doen zich bijna alleen voor als kern. Afgezien van de niet ronde vorm, zijn ze iets grooter dan een lymphocyt. Met Soedankleuring blijkt er een lichte vervetting van het leverweefsel te zijn.

Long. Het erwtgroote knobbeltje in den rechter onderkwab blijkt uit tumorweefsel te bestaan. De cellen lijken hier wat grooter dan in de lever, hebben ook een meer ronde vorm gekregen, er is geen protoplasma te herkennen. Tusschen de tumorcellen hier en daar een lymphocyt. Er zijn veel bloedvaten aanwezig. Het tumorweefsel groeit naar weerszijden iets onder de pleura voort. In de coupe bevindt zich nog een kleine metastase, gelegen rond een bloedvat.

Hart. Onder het pericardium viscerale blijkt ook het witte knobbeltje een kleine metastase te zijn, zich iets in de vlakte uitbreidend, nog niet voortdringend in de hartspier.

Het geheele *pancreas* is diffuus geïnfiltreerd met tumorcellen. Retroperitoneale, hilus- en cardiakliertjes zijn geheel geinfiltreerd. Ook hier is weer een scherpe differentiatie tusschen de zeer donker gekleurde tumorcellen, die bovendien iets grooter zijn en wat onregelmatiger van vorm en de kleinere, ronde, lichter gekleurde lymphocyten.

In de *milt* enkele kleine metastasen. Ook in de *maag* bevindt zich een kleine metastase. De verdachte plekjes in rectum en dunnen darm blijken geen tumorweefsel te zijn. Bijnieren niet gemicroscopiseerd.

Anatomische diagnosen. Sarcoma hepatis, sarcoma glandulae suprarenalis (congenitum); metastases pulmonis, pericardii, lienis, pancreatis, ventriculi et glandularum lymphaticarum.

In het museum zijn bewaard de nieren en bijnieren (No. 1152 f) en de lever (854 b).

Museumpraeparaat No. 1152 f.

De nieren en bijnieren zijn met de bloedvaten, ureteren en blaas bewaard. In de bovenpool van de linker bijnier bevindt

zich een tumor van de grootte en vorm van een amandel, die vast elastisch van consistentie en glad van oppervlak is. De grootste afmeting van den tumor, 2.8 c.M., is gericht van mediaal onder naar lateraal boven., de breedte is 1.9 c.M., de dikte 1.5 c.M. De tumor is geheel door de bijnierkapsel bedekt, vertoont enkele bleekviolette partijen, is overigens bleeker dan de rest van de bijnier, die de normale gele kleur en vrijwel den normalen vorm heeft behouden. Voor microscopie is een kapje van dezen tumor afgenomen.

De doorsnee vertoont hier een bleekgeel onvolkomen randje, waarbinnen bruine, witte en grauwe partijen. Waar de sneevlakte door oogenschijnlijk normaal bijnierweefsel gaat, is binnen het schorsrandje hetzelfde bruine weefsel gelegen.

De rechter bijnier doet zich normaal voor, de afmetingen bedragen 2.4x2.1x0.4 c.M. Op doorsnee wordt binnen een smal geel randje een bruin weefsel aangetroffen met enkele onscherp begrensde grijze vlekjes. De nieren vertoonen duidelijke foetale lobbing. De rechter nier is 5.5 c.M. lang, 2.8 c.M. breed en 1.8 c.M. dik, links zijn deze maten 5x2.3x2 c.M. De vaten hebben een normaal verloop, er is geen inwoekering van tumor te zien.

De ureteren en blaas vertoonen geen bijzonderheden. De nieren zijn niet ingesneden.

Museum No. 854 b.

De lever is zeer groot, in hoofdzaak normaal van vorm, glad van oppervlak en vast van consistentie, met scherpen, even naar achter omgeslagen voorrand. De ondervlakte is vrijwel vlak, de bovenvlakte bol. De rechterkwab is ruim twee maal zoo groot als de linker. De afmetingen zijn 18.6 x 14.5 x 8.8 c.M.

Op grijsgelen ondergrond ziet men talrijke, roode tot paarse, iets ingezonken stippen en vlekjes, waartusschen hier en daar verspreid van speldeknopgroote tot erwtgroote, geelwitte knobbeltjes, die weinig of niet promineeren. Op enkele plaatsen ziet men een fijne, vertakte, lichtgele teekening, die zich voordoet als een netwerk van lymphvaten. Alleen een horizontale, 3 vingers breede band in het midden van de voorzij van de bovenvlakte vertoont vrijwel normaal leverweefsel met onduidelijke teekening. Fig. 8.

Op de doorsnee, ziet men hier en daar, vooral langs de

randen, veldjes van grijsgeel leverweefsel, daartusschen, niet scherp begrensd, groote en kleine onregelmatige velden van tumorweefsel, kenbaar door iets lichter kleur en lichte hobbeligheid. Van afkapseling wordt niets gezien. Op vele plaatsen ziet men een ongelijkmatige violette marmerteekening. Aan galblaas, galwegen en bloedvaten geen afwijkingen.

Microscopie.

Linker bijnier. De coupes van de linker bijnier herinneren in vorm aan een kikkerlarve, dikkopje. De „kop" wordt ingenomen door een tumorknobbel, die rondom door een schorslaag van wisselende breedte wordt omgeven.

De „staart" bestaat uit bijnierschors met enkele groepjes tumorcellen in de breede intermediaire laag (het voor zuigelingen karakteristieke element). De tumor is opgebouwd uit kleine, intensief gekleurde kerntjes, die rond of meer grillig van vorm zijn en ongeveer 1½ maal de middellijn van een lymphocytenkern hebben. Het protoplasma van de tumorcellen is niet goed te zien. Zij zijn in groepjes en veldjes in een ijl reticulair stroma gelegen. In een gedeelte van het praeparaat zijn de tumorcellen fraai tot rozetjes gerangschikt, waarbinnen een met eosine lichtrose gekleurde fijnkorrelige of fijnvezelige massa wordt aangetroffen. Fig. 7. Beter dan in de haemateine-eosinecoupes zijn deze vezeltjes te zien met de kleuringen volgens van Gieson en Mallory, waarbij zij respectievelijk grauwgeel en grauw gekleurd zijn. Tusschen de tumorcellen zijn soms vrij veel roode bloedlichaampjes gelegen. De tumor groeit infiltreerend in de omgevende schorslaag in, die er overigens goed uitziet, met name niet is platgedrukt. Ook in den tumor bevinden zich op veel plaatsen goed behouden schorscellen. Nog al eens ziet men de tumor wandstandig of obtureerend in de capillairen groeien.

De *rechter bijnier* bevat inplaats van merg hetzelfde tumorweefsel, dat hier en daar een eindje in de intermediaire laag is ingegroeid.

Lever. Met het bloote oog bezien, vertoonen de met haemateine eosine gekleurde coupes een gelijkmatige rose kleur, waarin grillige, scherp begrensde, violetzwarte partijen, die uit tumorweefsel blijken te bestaan.

Dit doet zich geheel voor als in de bijnier behalve dat slechts op een plaats, na lang zoeken in veel praeparaten, rozetjes wor-

den gevonden, die lang zoo mooi niet zijn als in de linker bijnier. Meestal zijn de tumorcellen in groepjes en hoopjes gelegen. Er is geen regelmaat in de verspreiding van den tumor te vinden, ook geen bepaald uitgangspunt. Van afkapseling is niets te bekennen; langs den rand van de tumorveldjes ziet men deze tusschen de leverbalkjes verder groeien. Ook in het macroscopisch schijnbaar intacte leverweefsel vindt men op vele plaatsen kleine groepjes tumorcellen. Omgekeerd bestaan in den tumor weinig of niet platgedrukte leverbalkjes, galbuizen en bloedvaten.

Enkele lymphevaten en dunwandige bloedvaten zijn met tumorweefsel opgevuld, vaker zijn de tumorcellen van buiten tot aan het endotheel van de bloedvaten voortgedrongen.

Op vele plaatsen reikt de tumor tot aan de leverkapsel, vormt soms uitpuilende knobbels. De kapsel zelf is gaaf, op een kleine metastase na. De tumor vertoont bloeding en een weinig donkerbruin pigment als rest van bloeding. Er zijn geen uitgebreide necrosen, wel is de kleuring hier en daar slecht. Er worden geen reuzencellen en maar weinig mitosen in den tumor gezien.

De levercellen zien er goed uit, zij vertoonen een geringe vervetting in kleine druppeltjes.

In het *pancreas* zijn over de heele coupe diffuus tumorcellen gestrooid.

Zij zijn gedeeltelijk zoodanig in het bindweefsel gelegen, dat dunne straatjes of breede banden van tumorcellen de pancreasbuisjes of groepen van buisjes omgeven. Op andere plaatsen vindt men breede velden van tumorweefsel. De pancreaselementen, klierbuisjes en eilandjes van Langerhans zijn goed bewaard gebleven. Ook rond de vaten treft men tumorcellen aan, doch niet meer dan op andere plaatsen. Het stroma is een fijn reticulair weefsel.

De *long*coupe bevat in de pleura een gortkorrelgroote metastase, die voor ongeveer een derde boven het oppervlak uitsteekt. Dit is een celrijk tumortje, dat zeer veel met bloed gevulde capillairen bevat en verdere bijna geen stroma heeft.

Van de tumorcellen zijn, evenals op andere plaatsen, alleen de kernen zichtbaar. Zij zijn van dezelfde grootte, minder hoekig en lichter gekleurd dan elders, zoodat op vele plaatsen een fraai chromatinenet en meestal ook een kernlichaampje zichtbaar is. Mitosen worden niet gezien. De tumor zet zich naar

beide zijden een eindweegs in de pleura voort; ook in de long worden uitloopers van den tumor gevonden doch nergens ver. Op sommige plaatsen breidt de tumor zich uit in de alveolenschotten. Geheel apart in het longweefsel ligt een manteltje van tumorpneumonie rond een gevuld bloedvaatje. In de long bevindt zich een lobulaire, sereuscellige pneumonie en om enkele vaatjes wat infiltraat.

Door de heele *milt* verspreid vindt men in de veneuze sinussen hier en daar enkele groepjes tumorcellen. Soms liggen ze eenigszins in rozetvorm, soms ook in slierten. Verder ziet de milt er normaal uit. In het bindweefsel van het *maagslijmvlies* bestaat een kleine metastase, die zich ten opzichte van het epitheel gedraagt als de pancreas-metastasen. In een coupe van den dunnen darm is een solitair follikel getroffen. Een coupe van het rectum bevat geen bijzonderheden.

Buiten op het *hart* bevindt zich een in de coupe spoelvormige, 2 m.M. lange metastase, waaronder de hartspiervezels met een kleine bocht, doch geheel intact verloopen. Het pericard heeft losgelaten.

Verschillende *lymphklieren*, hilusklieren van de long, cardiaklieren, retroperitoneale lymphklieren, periaortale lymphklieren, vertoonen uitgebreide metastasen. De tumorcellen zijn gelegen in bindweefsel, onregelmatig verspreid. Zij zijn van de lymphocyten te onderscheiden door hun grootte, meer hoekige vorm en intensieve kleuring. Soms zijn zij duidelijk in de randsinussen gelegen, ook wel eens in perivasculaire lymphruimten. Enkele lymphvaten buiten de lymphklieren zijn met tumorcellen gevuld. Ook in het omringende vetweefsel vindt men tumorcellen.

Bespreking.

Bij dit jongentje, dat twee en een halve maand oud is geworden, werd een buitengewoon groote lever gevonden. Verder bestond oedeem van de beenen en een uitgezet vaatnet op den buik.

De lever is diffuus met onregelmatige tumorvelden doorzaaid, waardoor een enorme, gelijkmatige vergrooting is tot stand gekomen. Gewicht 1450 gram.

Het meest voorkomende gewicht van de lever bij manlijke kinderen van dezen leeftijd is 170 gram (22 gevallen, pathologisch, anatomisch laboratorium te Amsterdam). De linker

bijnier bevat een amandelgroote tumorknobbel, die door een schorslaagje is omgeven. In de rechter bijnier wordt inplaats van merg tumorweefsel gevonden. Kleine metastasen in verschillende lymphklieren (retroperitoneaal, periaortaal, aan cardia en longhilus) in pancreas, long, pericard en milt.

Microscopisch blijkt de tumor opgebouwd uit kleine donkere kerntjes, die vaak op hoopjes zijn gelegen, en in den bijnierknobbel fraai in rozetjes zijn gerangschikt. Behalve de vezelige substantie in de rozetjes worden geen vezels gezien.

Wij hebben dus te maken met een neuroblastoma. In het merg van beide bijnieren zijn de sympathogoniën, de embryonale mergcellen blijven bestaan. Links zijn zij tot een amandelgroote knobbel uitgegroeid. Zij hebben metastasen gemaakt in verschillende organen, maar geheel op den voorgrond staat de ongemeen uitgebreide metastaseering in de lever, die wel haematogeen ontstaan is. Een deel althans van de andere metastasen is lymphogeen ontstaan.

Om het klinische beeld is dit een neuroblastoma van het type Pepper.

Geval D.

Neuroblastoma type Hutchison.

Kliniek.

Patient D wordt 19 Juli 1910 op de afdeeling van Professor Straub opgenomen. (H. M. No. 395). Het is een 4-jarig jongetje.

Anamnese. Voor een half jaar begonnen de oogen uit te puilen. Sindsdien is het kind ziek geworden. Nooit stuipen. Slecht eten, veel drinken, trage ontlasting. Wat hoesten, kortademigheid. Braakneiging. Hoofdpijn.

Status Praesens. 25 Juli.

Op het voorhoofd, even achter de haargrens een halve mandarijngroote weeke tumor, onverschuifbaar op de onderlaag. Tusschen rechter parietaalknobbel en sagittaalnaad een dito knobbel, alleen grooter en veel weeker, bijna fluctueerend. Bij de protuberantia occipitalis externa een kleine tumor, daartegen aan een groote lymphklier. De sutura coronaria is, sterk verbreed, te voelen. In rechter slaapstreek een tumor, waarschijnlijk onder de spier, welft diffuus naar voren. Sterke

zwelling der praeauriculaire, retromandibulaire en bovenste halslymphklieren. Zij zijn glad, onpijnlijk, verschuifbaar, niet vergroeid met elkaar.

Rechter oog: sterke exophthalmus. Beide oogleden vrij sterk getingeerd door sugillaten. Bij inkomst sloot hij, als hij sliep, de oogleden niet geheel. Conjunctiva rood. Onder op de cornea streepje keratitis e lagophthalmo. Is beter gegaan met 1 × atropine en 's nachts vet-Priessnitz. Nu sluit hij de oogen wel als hij slaapt. Oogbewegingen vrij goed. Er is sterke papillitis, grauw, prominent, uitgezette venen. Arteriën niet verdikt.

Linker oog: Zeer sterke exophthalmus. Het oog is bovendien naar boven verplaatst. Oogleden zeer sterk blauw gekleurd, behalve waar cornea tegen bovenooglid drukt. Er is sterke chemosis. Nasaal onder puilt een groote conjunctivabult uit de ooglidspleet. Fig. 11.

De rechter bovenkaak is sterk verdikt, daarboven strekt zich de blauwkleuring uit. Beiderzijds bevindt zich aan de onderkaak een groote verdikking, even voor den angulus mandibulae, nootgroot, vast aanvoelend.

Patient ademt met stridor, geen intrekkingen. Achter manubrium sterni is demping te percuteeren.

De lever is vergroot. In de linker fossa iliaca zijn drie nootgroote, gladde tumoren te voelen, wat bewegelijk op de onderlaag: lymphklieren. Een vergroote linker cruraalklier.

Bloedonderzoek: geen afwijkingen.

2 Augustus. De toestand is aanmerkelijk achteruitgegaan. De reeds vroeger beschreven tumoren op het hoofd zijn in omvang toegenomen. Bovendien is er een weeke zwelling van het linker os parietale mediaal achter. In den nek, op de protuberantia occipitalis externa, zit een groote, gladde bewegelijke lymphklier, rechts daarvan nog een. Schedelnaden als vroeger. De voorhoofdsvenen zijn sterk uitgezet. De exophthalmus is rechts toegenomen, er komt in medialen ooghoek chemosis. De keratitis e lagophthalmo is onder atropine en vetpriesnitz ('s nachts) teruggegaan. De oogleden zijn sterk blauw verkleurd. Links enorme exophthalmus. De chemosis is zeer sterk, groote kwab van gezwollen conjunctiva van onderste overgangsplooi hangt uit stijve ooglidspleet. Cornea normaal, is amper te zien. De sterke blauwe verkleuring strekt

zich uit over de oogleden, de geheele wang, tot over de kaakrand en over de onderhelft van de slaapstreek. Rechts is de onderste orbitaalwand wat ruw en hobbelig. Het os maxillare dextrum lijkt wat verdikt. Het os maxillare sinistrum is sterk uitgezet. Vanuit den mond is een sterk promineerende tumor te voelen. De tumoren aan de anguli mandibulae zijn licht toegenomen in omvang. De praeauriculaire lymphklieren zijn sterk gezwollen, glad, bewegelijk. Zeer sterke lymphklierzwelling in den hals, vooral van de bovenste paketten. Zeer vele kleine kliertjes overal boven de claviculae. Op de insertie van 2e en 3e rib links, zit een grofhobbeligd tumor, niet te bepalen of hij van het bot uitgaat of uit de diepte komt.

De geheele linker long geeft vóór gedempte percussie, achter boven ook; achter onder tympanie. Bronchiaal ademen? Pneumonie? Rechter long normaal.

De lever is sterk vergroot. Bovengrens in mamillairlijn onder 5e rib, ondergrens in mamillairlijn tot 1 c.M. onder de navel. In de linker parasternaallijn reikt de onderrand van de lever 2 c.M. boven de navel. De milt is voelbaar, vrij vast, komt even onder den ribbenboog uit. De tumoren in de linker fossa iliaca zijn sterk toegenomen. Eveneens twee sterk gezwollen cruraalklieren links. Er is oedema pedis sinistri. Patient kan zich niet van de eene op de andere zij leggen. Ademhaling 52. Pols 144.

4 Augustus. De geheele linker thoraxhelft staat stil bij ademhaling. Zij puilt naar voren sterk uit. Voor is er absolute demping, zeer resistent. De grens naar rechts is een vingerbreed rechts van de rechter sternaalrand. Over de demping is zwak voortgeleid ademhalingsgeruisch te hooren. Achter is er sterke demping, niet absoluut, met, bij harder percuteeren, tympanitischen bijklank. De tumormassa, uitgaand van de mediastinaal of bronchiaalklieren, is blijkbaar bezig de heele linker thoraxhelft in te nemen. De laagstand van de longlevergrens (onderrand 6e rib) wordt dan verklaard door secundair emphyseem van de rechter long.

8 Augustus. Urine: geen albumen, geen saccharum, geen hemialbumose, zeer veel uraten.

Er is thans oedeem van geheelen linkerarm en linkerbeen. In linker oksel zeer groote klieren. Tumor van de scapula onder

de spina scapulae. De linker thoraxhelft bombeert nog meer. In de axillairstreek zijn de ribben niet te voelen, maar een minder vaste, promineerende massa. Rechter grens der demping bijna in mamillairlijn. Links achter sterk gedempte tympanie. Er is meer dyspnoe.

Lever als vroeger. Milt duidelijker voelbaar. Centraal boven symphyse weeke, ronde, gladde tumoren, blaas? of klieren. Er is toch geen urineretentie.

's Avonds 9 uur is pat. zeer onrustig, zeer benauwd. Hij krijgt subcutaan 3 mgr. morphine.

9 Augustus. Vannacht is patient onrustig geweest. Hij wordt tegen 12 uur weer zeer onrustig. Poeder van 5 mgr. morphine. De benauwdheid wordt steeds erger. Om 3 uur sterke stridor, intrekkingen in rechterflank. Pols begint te intermitteeren. Patient wordt meer en meer cyanotisch. Ademhaling en pols worden steeds onregelmatiger. Exitus om 4 uur 's namiddags.

De temperatuur is in het algemeen vaak subfebriel, in begin Augustus ook wel boven 38.° De pols wisselt tusschen 130 en 150. De ontlasting is vrij geregeld.

Klinische diagnose: Chloroma orbitae bilaterale.

Obductie No. 487.

Exophthalmus rechts en sterker links, ook naar boven. Links sterke chemosis en haemorrhagiën over geheele linker gelaatshelft. Tumoren van de rechter schedelhelft, voorhoofd, rechter temporalis, linker bovenkaak, beide onderkaken, beiderzijds in de halsstreek. Oedeem van linker arm en been. Op de insertie van 2e en 3e linkerrib twee kwartjes groote tumoren, vast op de onderlaag, vrij van de huid. De linker thoraxhelft promineert. Groote lymphklieren in de nek, in oksels, vooral links, in de liezen, ook vooral links.

Spieren vrij bleek. Dunne vetlaag. Darmen sterk opgezet. Tumoren onder pectoralis major, wit, gelijkmatig, structuurloos, zitten ook boven hartpunt. Drie walnootgroote tumoren aan linker kleine bekkenrand. Milt twee vingers onder ribbenboog. Lever vier vingers onder processus xyphoideus, snijdt den ribrand rechts in de axillairlijn, links in de mamillairlijn.

Uit linker thoraxhelft komt 700 gram helder groengeel vocht

met enkele fibrinevlokjes. Met de sternaalplaat wordt een vuistgroote hobbelige tumor verwijderd, die samenhangt met den tumor links vóór het sternum. Van thymus is niets te zien. Linker nervus phrenicus wordt gekneld. De tumor drukt het hart naar beneden en drukt op alle groote vaten, die van boven af naar het hart verloopen en de trachea. Vierde en vijfde rib links zijn aan de voorzijde doorgroeid met een tumor, die in de borstholte uitpuilt, 5x3x2 c.M. groot. Op de heele linker pleura: zoowel costalis, mediastinalis als diaphragmatica zitten kleine tumormetastasen. Rechts is de pleura van de 3e tot en met 8e rib op de binnenvlakte door tumorweefsel met bloedingen bedekt.

Pericard: normale hoeveelheid helder vocht; geen afwijkingen.

Het *hart* is slap en zeer bleek. De rechter ventrikel is leeg. Endocard geen afwijkingen. Hartspier zeer bleek, weinig troebel Weinig stolsels in rechter hart. Foramen ovale gesloten. Kleppen geen afwijkingen, behalve een venster in linker aortaklep boven den sluitingsrand.

De *longen* zijn niet vergroeid, behalve linksboven mediaal met den tumor. De linker long is volkomen luchtledig; meerdere kleine tumormetastasen op pleura, vooral aan beneden voorrand. Geen tumoren in de long. Rechter long goed luchthoudend. Onderkwab wat vaster. Pleura met iets grootere metastasen. In long geen afwijkingen.

De *milt* is iets vergroot. Oppervlak, kleur, consistentie normaal. Op doorsnee bleek en vochtig; pulpa en bindweefselskelet in één niveau. Follikels even zichtbaar.

Mesenterium vol gezwollen klieren.

De *lever* is bleek met duidelijke rib-indrukken. Galblaas normaal. Op doorsnee is de lever bleek en vochtig, teekening verdwenen.

Maagslijmvlies enkele bloedingen.

Pancreas niets bijzonders.

Linker *nier* bleek, overigens geen afwijkingen.

De rechter nier ligt dwars en naar beneden verplaatst, door een er boven op liggenden sinaasappelgrooten gladden fluctueerenden tumor, die vrij van de nier en tegen de *bijnier* aan is gelegen. Op doorsnee bestaat de tumor uit bloedige tumormassa met septa doorschoten. Microscopisch: een klein rondcellig sarcoom met bloeding, van de bijnier door bindweefsel overal gescheiden.

In linker bekkenhelft bevindt zich een sinaasappelgroot con-

glomeraat van kliertumoren, drukkende op de arteria en vena iliaca externa. Enkele ervan zijn verweekt.

Blaas goed. Darm lichte folliculaire zwelling.

Schedelsectie. Bij het verwijderen van de hoofdhuid blijken onder de galea verschillend groote tumoren gelegen te zijn: op rechter parietale een halfsinaasappelgroote, op frontale een mandarijngroote, op linker parietale verschillende kleinere. Vele haemorrhagiën.

Bij afname van het schedeldak is de schedel van binnen ook „bosselu". De tumoren schemeren overal door. Hersenen zonder afwijkingen, alleen sterk vochtig. De dura sinus zijn nergens door tumorweefsel tot in het lumen doorgroeid. Onder de dura is de bodem van rechter fossa anterior en de voorhelft van de geheele fossa media bedekt met tumoren, die van onderaf door het been opgewoekerd zijn en dit hebben gerarificeerd.

Beide orbitae zijn met tumorweefsel gevuld. Oogspieren en nervus opticus zijn er door omgeven.

Anatomische diagnosen: multipele beenmergsarcomen. Hydrothorax.

Van deze obductie zijn de volgende praeparaten bewaard.

Museum No. 1577.

Tumor met rechter bijnier.

Van den tumor is een gedeelte bewaard, dat in vorm en grootte overeenkomt met een halven sinaasappel. De tumor is vast elastisch van consistentie en door een grauwwitte, gladde kapsel bedekt. Buiten tegen de kapsel treft men, vlak ertegen aan gelegen een groot stuk van de bijnier, dat 2.5 c.M. lang is, geel van kleur, en op de doorsnee dwars is afgesneden, de breedte is 17 m.M., de dikte 2 m.M. Op doorsnee ziet men tusschen de gele schorslagen een smal, bruin bandje. Naast het andere einde van de bijnier, is met de tumorkapsel een groote vene, blijkbaar de vena cava inferior, vergroeid. Een klein takje wordt naar den tumor afgegeven. Slechts op enkele plaatsen is buiten de kapsel een weinig vetweefsel aanwezig, waarin een erwtgroote ronde en een iets grootere langwerpige lymphklier gelegen zijn, die glad zijn, vast elastisch van consistentie, op doorsnee grijsbruin gekleurd.

De doorsnee van den tumor is bijna rond, afmetingen

6.5 x 5.5 c.M., en is opgebouwd uit afzonderlijk omkapselde knobbels, waarvan de grootste rond is, brokkelig en door bloeding bruinrood gekleurd, met enkele geelwitte vlekjes. Deze knobbel reikt voor ongeveer de helft tot aan de peripherie van den tumor, is aan de andere zijde bedekt met enkele platgedrukte halve maanvormige knobbels, waarvan de grootste 1 c.M. breed is. Deze zijn grijswit van kleur en iets vezelig van structuur. Hier is, buiten de kapsel, de bijnier gelegen. Hier en daar dringen bindweefselschotten een eindje in de tumoren door.

Ribben.

De 4e, 5e en 6e rib zijn in samenhang weggenomen, zij vertoonen van voren nog juist een stukje kraakbeen. Aan de buitenzijde begint, ongeveer 7½ c.M. achter de ribkraakbeengrens in de intercostaalruimten, een vlakke zwelling, die eerst nog door de tusschenribspieren bedekt is. Ongeveer 4 c.M. achter de ribkraakbeengrens, is van intercostaalspieren niets meer te herkennen en is ook de 5e rib achter de conflueerende tumormassa's verdwenen. Aan de binnenzijde bevindt zich een 8 c.M. lange uitpuiling, opgebouwd uit tot 3 c.M. groote, ronde, gladde knobbels, gelegen in het lengteverloop van de ribben. Daarnaast liggen, in de pleura parietalis, enkele kleine tumortjes. Op het sneevlak door de ribkraakbeenderen, zijn de intercostaalruimten door tumoren ingenomen, die achter het 5e ribkraakbeen samenhangend, een ongeveer 1 c.M. breede prominentie naar binnen vormen. Hier is de tumor uit kleine, gladde knobbeltjes opgebouwd. De tumoren zijn glad, week tot vast elastisch en grauwgeel met enkele roodpaarse vlekjes. Op de andere eindsneevlekken van het praeparaat is geen tumor aangetroffen, behalve een klein tumortje in de derde intercostaalruimte.

Op een dwarse doorsnee, 2½ c.M. achter de ribkraakbeengrens is van de 5e rib bijna niets meer te zien, nog wel is er beenweefsel te voelen. Blijkbaar is de rib met tumor doorgroeid. Het tumorweefsel puilt hier ½ c.M. naar buiten en 2 c.M. naar binnen uit. De tumor is op doorsnee iets vezelig, bleekgeel van kleur met enkele roode vlekjes. De 4e en 6e rib zijn op doorsnee roodbruin van kleur, met enkele grauwe vlekjes. Het maakt den indruk, dat deze metastase is uitgegaan van de 5e rib, even achter de ribkraakbeengrens.

Sternaalplaat met tumor.

De sternaalplaat is op de gewone wijze uitgenomen, met een bijna vuistgrooten, in het mediastinum anterius gelegen tumor.

De inserties van het eerste tot en met vijfde ribkraakbeen links aan het sternum, zijn door een vlak tumorconglomeraat bedekt. Aan den tumor bevinden zich een aantal vezels van den pectoralis major. Op het linker sneevlak blijken de 1e tot en met de 5e intercostaalruimte door tumor te worden ingenomen; achter de 4e en 5e rib hangen deze tumormassa's samen. Rechts wordt op het sneevlak alleen in de 1e intercostaalruimte tumorweefsel aangetroffen.

Achter het sternum bevindt zich een afgeronde groote tumormassa, die uit verschillend groote knobbels is opgebouwd en links aan de sternaalrand een voorachterwaartsche afmeting van 8 c.M bezit. De transversale afmeting is 10½ cM., de verticale 7½ c.M. De tumoren zijn glad, week elastisch, geelwit tot grauwgeel, met blauwzwarte en paarse partijen. Over de bovenvlakte van deze tumormassa verloopt een groote vena van links voor naar rechts achter, die op de voorste doorsnee een niet geheel obtureerenden bruinrooden thrombus bevat. Opengeknipt blijkt rechts van dezen thrombus een vlakke promineerende tumorknobbel in den venenwand te bestaan, daarnaast een naar rechts achter gerichte, grootendeels vrije, platte, gladde, geelwitte tumorthrombus, waarvan een stukje voor microscopisch onderzoek wordt uitgenomen. Een horizontale doorsnee in deze metastase vertoont homogeen, geelwit, iets vezelig tumorweefsel. Het uitgangspunt van dit tumorconglomeraat is blijkbaar het mediastinum anterius, hetzij de aldaar gelegen lymphklieren of de thymus.

De *Schedelkap* bevat een aantal groote, vlakke, bijna cirkelronde tumoren, die zoowel naar buiten als naar binnen promineeren en door het beenvlies zijn bedekt. De schedelnaden zijn bijna niet te herkennen.

Op het os frontale bevindt zich even rechts van de mediaanlijn een vlakke, mandarijngroote tumor van 2½ c.M. dikte, die belangrijk naar buiten, minder naar binnen promineert. Links bevindt zich een dergelijke, plattere tumor. Op het rechter pariëtale wordt, vóór, een sinaasappelgroote tumor gevonden, die op doorsnee 1½ c.M. naar buiten en ½ c.M. naar binnen uit-

puilt. Links bevindt zich een minder promineerend, maar meer uitgebreid conglomeraat van tumoren.

Achter deze gezwellen vindt men nog een aantal kleinere. De tumoren zijn week tot vast elastisch van consistentie, bruinrood van kleur. De groote rechts is grauwgeel met roode vlekjes. De doorsnee is vezelig, men herkent duidelijk de beenlaag en aan weerszijden den tumor onder het periost. Aldus maakt het den indruk, dat deze tumoren van het beenmerg zijn uitgegaan.

Microscopie.

Tumor en rechter bijnier.

Een celloidine-coupe door den tumor, ongeveer overeenkomend met het sneevlak van het museumpraeparaat, vertoont de bijnier in platgedrukten S-vorm buiten tegen de kapsel van den tumor gelegen. De bijnier bestaat uitsluitend uit schorsweefsel, dat in het buitenste been van de S de normale structuur in drie lagen vertoont met de zona pigmentosa; in het middelste been beginnen onregelmatige rijen van schorscellen op te treden en het meest centraal gelegen been bestaat geheel uit zulke fasciculi, die in potsierlijke bochten verloopen en waarvan de cellen iets kleiner zijn en minder vacuolen vertoonen dan de normale schorscellen. Deze binnenste laag zet zich, allengs smaller wordend, een eindweegs — ongeveer 1 c.M. voorbij de correspondeerende S-bocht — in de buitenste laag van de tumorkapsel voort. De smalle laag kapsel, die aldus naar buiten wordt afgesplitst vormt ook de begrenzing tusschen de twee meest centraal gelegen beenen van de door de bijnier gevormde S. Wanneer wij de kapsel verder nazien, vinden wij, op een heel ander punt, n.l. op een afstand van ongeveer een derde van den omtrek, in dezelfde buitenste loge van de kapsel, een smal laagje schorscellen van ongeveer 5 m.M. lengte, die door dezelfde wildheid zijn gekenmerkt. Het is dus duidelijk, dat de tumor van de bijnier zelf is uitgegaan en wel zooals nader zal blijken, van het merg. In de hoofdmassa van de bijnier is geen merg gevonden.

Aan deze celloidine coupe en een aantal paraffine- en ijscoupes, wordt de bouw van den tumor nader bestudeerd.

In de binnenste lagen van de kapsel en daarbinnen bevinden zich alveolaire tumorveldjes die zich zeer verschillend voor doen. Sommige bestaan uit polymorphecellen met een tot vier kernen, die rond zijn, 2-4x de diameter van een lymphocyt hebben, licht

gekleurd zijn met fraaie chromatinestructuur en kernlichaampje, ook wel donker gekleurd zonder duidelijke structuur. Het plasma is vaak groot, wisselend van afmetingen, grauwviolet, vaak met een of meer uitloopers. Het bevat vaak enkele, soms groote vacuolen. Nog al eens is in deze cellen geen kern te zien.

Andere alveolen bevatten kleinere homogene cellen, met licht gekleurde, ronde kern, met fijn cromatinenet en een of twee kernlichaampjes. Deze kernen hebben 2 x de diameter van een lymphocytenkern. Het plasma is lichtrose, ongeveer 1½ × de diameter van de kern, rond, vaak met een uitlooper. Tusschen deze cellen vindt men fijne, lange, rose gekleurde vezels, die soms zoo overwegen, dat zij het microscopisch beeld geheel beheerschen. De bindweefselschotten, die de alveolen begrenzen zijn vaak door vezelbundels, die de verschillende alveolen verbinden, onderbroken. Het beeld vertoont daar groote gelijkenis met centraal zenuwweefsel en met de doorsnee van den nervus opticus.

Tenslotte zijn er nog donkere kernen zonder plasma, die 1½ × de diameter van een lymphocytenkern hebben en rond tot spoelvormig zijn — tot lengte = 2 x de breedte. Waar deze kernen overwegen, liggen ze vaak op hoopjes en vormen op enkele plaatsen, fraaie samengestelde rozetten.

De drie beschreven celsoorten komen respectievelijk overeen met gangliencellen, sympathoblasten en sympathogoniën.

De vezels zijn de uitloopers dezer cellen, sympathische zenuwvezels. De cellen liggen soms in aparte alveolen, meestal zijn in dezelfde alveolen verschillende celsoorten bijeen gelegen. In groote gebieden van den tumor is deze alveolaire bouw niet duidelijk, overweegt het parenchym van den tumor, waardoor hier en daar dunne en dikke bindweefselschotten verloopen. Op andere plaatsen is het stroma sterk gewoekerd, het bevat veel fibroblasten en bindweefselvezels, kris kras door elkaar, kernrijke vaatspruiten en hier en daar los of in groepjes de boven beschreven cellen. Ook wel overweegt lymphocytair infiltraat.

Er zijn uitgebreide bloedingen met resten van bloeding, bruingele klompjes in phagocyten, en uitgebreide necrosen. Ook verkalkte haardjes worden gevonden. Soms zijn de tumorcellen gelegen in een fijnkorrelige, vuilrose massa, die blijkbaar een degeneratieproduct van de vezels voorstelt.

Met Soedankleuring blijkt in den tumor weinig vervetting te bestaan, geen dubbele breking.

Met de kleuringen volgens van Gieson en Mallory is de alveolaire bouw in het gebied waar de zenuwvezels overheerschen duidelijker. De vezels zijn met van Gieson geel, de fragmentarische bindweefselschotten rood; met Mallory-Loehle zijn de vezels duidelijk zichtbaar, grijs gekleurd, fraai afstekend tegen het blauwe bindweefsel. Met de kleuring volgens Bielschowsky zijn de vezels zwart en ziet men fraai, dat zij uitloopers van de cellen zijn. Slechts een aantal van de met eosine rose gekleurde vezels zijn dan mooi zwart gekleurd, andere zijn lichter gekleurd, vermoedelijk door degeneratie. Waar de vezels door fijnkorrelige amorphe massa zijn vervangen, gelukt het met Bielschowsky ook niet, vezels zichtbaar te maken. In het algemeen zijn de vezels alleen duidelijk in de omgeving van de bij de sectie gemaakte doorsnee, het maakt den indruk of de vezels vervloeid zijn op die plaatsen, die niet dadelijk gefixeerd zijn.

Het eerste stukje, dat voor paraffinecoupes is uitgenomen bevat overwegend fraaie zenuwvezels. In talrijke ijscoupes, die voor de Bielschowsky gemaakt werden, lukte het niet, een dergelijke plek terug te vinden. Daarom werden enkele paraffine coupes van bedoeld stukje met Bielschowsky gekleurd. Hoewel de kleuring minder intensief is als in de ijscoupes, is de zwarte kleur der vezels voldoende duidelijk en ook het verband van de vezels met de cellen. Fig. 9.

Lymphklier. In de naast dezen tumor gelegen lymphklier is de structuur gedeeltelijk behouden, ten deele verdoezeld. Tusschen de lymphocyten en lymphoblasten treft men verspreid cellen met een grooter, weing intensief gekleurden kern (diameter 3 x die van een lymphocytenkern) een of twee kernlichaamjes en een licht rose protoplasma waarvan de diameter die van de kern met $^1/_3$ overtreft, lymphsinus-endotheliën.

Verder zijn er enkele reuzencellen met enkele tot een groot aantal kernen, die licht gekleurd zijn en onregelmatig van vorm, ongeveer 2½ maal de diameter van een lymphocytenkern hebben, megakaryocyten. In deze lymphklier geen metastasen.

De *retrosternale tumor* en de *ribtumor* zijn opgebouwd uit cellen met een ronde tot ovale kern, 2—2½ maal de diameter van een lymphocytenkern, met duidelijk chromatinenet en een of twee kernlichaampjes. Het plasma is homogeen rose, heeft vaak smalle uitloopers, is overigens rond en heeft een diameter, die 1½ maal zoo groot is als die van de kern. Tus-

schen deze cellen is nog al eens een fijnvezelig stroma aanwezig. De tumorcellen zijn min of meer duidelijk gerangschikt in alveolen, de alveolairwanden worden gevormd door jong kernrijk bindweefsel, dat in breede spruiten in de tumorvelden voortwoekert. In de tumorveldjes verspreid vindt men lymphocytair infitraat en enkele donkere ronde kernen, die in grootte tusschen die van lymphocyten en de beschreven tumorcellen instaan, zonder bijbehoorend plasma. Op sommige plaatsen zijn deze tumoren afgekapseld, op andere plaatsen dringen zij b.v. tusschen de spierbundels en -vezels van de intercostaalspieren op onregelmatige wijze voort. Er zijn uitgebreide necrosen. De tumor groeit in kleine vaatjes in. Van den tumorthrombus in de groote vene, die met den retrosternalen tumor vergroeid is, blijkt het stukje, dat voor microscopie werd uitgenomen, geheel necrotisch te zijn.

De *schedelmetastasen* bestaan uit veldjes van kleine cellen, waarvan alleen de donkergekleurde ronde tot ovale kern zichtbaar is. Deze heeft in den regel 1½ maal de diameter van de lymphocytenkern. Enkele cellen zijn iets grooter. Deze kernen zijn nog al eens in groepjes gelegen van 2 tot 10 stuks, zoodat met kleine vergrooting een tijgerteekening bestaat Op vele plaatsen zijn de cellen keurig tot rozetjes gerangschikt. Fig. 10. De vezels in het midden van de rozetjes kleuren zich met Bielschowsky. Met deze kleuring ziet men dat tenminste een aantal van deze vezels uitloopers van de cellen zijn. Tusschen deze celgroepjes bestaat een ijl, reticulair stroma. Verder is er behalve het bindweefsel om de groote vaten bijna geen stroma.

Een doorsnede door een groot pijnbeen vertoont normale beenbalkjes. In het merg is slechts hier en daar een groepje vetcellen te zien. Gedeeltelijk bestaat het merg uit fibreus weefsel met langgerekte kernen en vezels, daartusschen verspreid megakaryocyten en lymphocyten. Op andere plaatsen is het uit de normale beenmergelementen opgebouwd, die mannetje aan mannetje naast elkaar zijn gelegen. Daartusschen bestaan onregelmatige opeenhoopingen van donker gekleurde kernen zonder plasma, 1½ maal de diameter van een lymphocyt en groote kernen, 2½ maal de diameter van een lymphocyt, die niet zoo donker zijn gekleurd, zoodat chromatinenet en kernlichaampje te zien zijn, met duidelijk bijbehoorend plasma. Het is niet

gemakkelijk te zeggen, of dit tumorcellen of bloedvormende cellen zijn. Vermoedelijk zijn het tumorcellen, want zij zijn duidelijk donkerder gekleurd dan de bloedvormende cellen in de omgeving.

Bespreking.

Dit geval betreft een 4-jarigen jongen, waarbij de klinische diagnose chloroma orbitae bilaterale gesteld is. Talrijke gezwellen van de schedelbeenderen beheerschen het klinische beeld en gaven door ingroeiïng in de orbitae aanleiding tot exophthalmus — reeds een half jaar voor den exitus opgetreden, — met chemosis en sugillaten in de omgeving. Links zijn deze verschijnselen het meest uitgesproken en puilt een groote bult conjunctiva uit de oogspleet. Verder bestaan groote gezwellen van de mediastinale lymphklieren en van de lymphklieren langs de linker arteria iliaca externa, kleinere van de lymphklieren in de hals, het mesenterium en beiderzijds, maar vooral links, in de oksels en liezen, met oedeem van linker arm en been. Ten slotte werd een tumor van de 5e rib gevonden, kleine tumoren in de pleura en in het merg van pijpbeenderen en een sinaasappelgroote tumor van de rechter bijnier.

De hoofdmassa van de rechter bijnierschors is gedeeltelijk in de buitenste loge van de tumorkapsel, gedeeltelijk daarbuiten gelegen. Een smal strookje bijnierschors, op een heel andere plaats in dezelfde loge van de kapsel gelegen, geeft reden om aan te nemen, dat de tumor in de rechterbijnier is ontstaan en niet naast de bijnier, zooals aanvankelijk scheen.

In den bijniertumor vindt men gangliencellen, sympathoblasten en sympathogoniën met heele bundels naakte zenuwvezelen, die zich volgens Bielschowsky kleuren. De andere gezwellen zijn opgebouwd uit sympathoblasten en sympathogoniën. De sympathogoniën zijn vaak fraai in rozetjes gelegen, met name in de schedeltumoren en in den bijniertumor.

Dat deze maligne tumor afgeleid moet worden van de embryonale cellen van het rechter bijniermerg, is duidelijk. De vraag is of men het een maligne ganglioneuroma met terugslag in het embryonale type zal noemen of een neuroblastoma, waarvan verschillende cellen zich tot rijper vormen hebben ontwikkeld. Daar het kwaadaardig karakter en het onrijpe celtype van dit gezwel toch zeker de belangrijkste kenmerken

zijn, achten wij het juister te spreken van neuroblastoma, en wel hebben wij te maken met een typisch geval van het type Hutchison.

De uitbreiding van de lymphkliermetastasen maakt het waarschijnlijk, dat de karakteristieke schedelmetastasen lymphogeen ontstaan zijn. De lymphkliermetastasen zijn links grooter en ook de oogverschijnselen zijn links het sterkst.

De metastasenvorming van uit den rechtszijdigen primairen tumor, heeft dus de mediaanlijn gekruist.

LITERATUUR.

Het neuroblastoma van de bijnier is een aangeboren kwaadaardig gezwel van de embryonale sympathicuscellen, die zich tot het bijniermerg behooren te ontwikkelen.

Het is gekenmerkt door:

1e. *kleine donkere cellen* met zeer weinig plasma, iets grooter dan lymphocyten, overeenkomend met de sympathogoniën van den embryonalen sympathicus;

2e. de rangschikking dezer cellen in *rozetten*, zooals die voorkomen in het embryonale bijniermerg en ook elders in den embryonalen sympathicus;

3e. de uitloopers dezer cellen, *fibrillen*, die zich niet als glia of bindweefsel kleuren en vaak in bundels bijeen zijn gelegen, zoodat een beeld ontstaat, dat veel gelijkenis vertoont met embryonale gangliën van den sympathicus.

Wright (1910) heeft deze kenmerken beschreven en daarmee de afleiding van het neuroblastoma van den embryonalen sympathicus bewezen. Marchand, (1891), heeft het eerst deze opvatting uitgesproken. Zijn geval vindt men vermeld op blz. 100. De naam neuroblastoma is van Wright afkomstig.

Wright voert 8 literatuurgevallen aan en voegt daar 4 eigen gevallen aan toe. Alleen van twee der laatste (10 en 11), is de diagnose niet zonder meer aannemelijk (Herxheimer).

De gevallen 9 en 12 zijn medegedeeld op blz. 101.

Pick, Landau, Herxheimer en anderen hebben Wright's opvatting uitvoerig kritisch bestudeerd en in wezen bevestigd. Aan Herxheimer (1914) gelukte het, de uitloopers der gezwelcellen volgens Bielschowsky te kleuren, waardoor hun identiteit als zenuwvezels werd vastgesteld.

Wright heeft erop gewezen, dat veel gezwellen, die tot dusver als sarcomen, lymphosarcomen en gliomen zijn beschreven, vermoedelijk tot deze nieuwe gezwelsoort te rekenen zijn, met name de door Pepper en Hutchison beschreven typen.

Wij zullen thans deze beide typen beschrijven en nagaan, hoe dit vermoeden ontstaan is en langzamerhand bijna tot zekerheid is geworden.

Type PEPPER:

Pepper (1901)vermeldt een geval van bijniersarcoom met levermetastasen en verzamelt vier andere gevallen uit de literatuur. Zijn zesde geval behoort er niet bij, omdat daarin de bijnieren niet worden vermeld. Het gaat om congenitale gezwellen van de bijnier (-en), met diffuse metastaseering in de lever, waarbij klinisch een gelijkmatige enorme vergrooting van de lever zonder icterus op den voorgrond staat. Het zijn zeer jonge kinderen, alle meisjes, die tusschen 10den dag en 16de week overleden zijn.

De microscopische diagnose is 3 maal rondcellensarcoom, 2 maal lymphosarcoom. De bijniergezwellen zijn sterk haemorrhagisch.

In één geval werd klinisch de diagnose bijniertumor gesteld. (Geval de Ruyter 1890), waaruit blijkt, dat er vroeger reeds clinici waren, die dit type van gezwelvorming bij kinderen kenden. Merkwaardig is, dat Pepper de mededeeling van Dalton niet vermeldt, waarin de rozetten voor het eerst werden beschreven en afgebeeld.

Dalton geeft in 1885 het verslag van een ei-groote tumor van het linker bijniermerg met diffuse metastaseering in de lever. In de microscopische beschrijving zegt hij: The cells are mingled with a pecular finely granular and in places perhaps slightly fibrillated substance. In some places the round cells are scattered uniformly through this material; in others they are arranged round the borders of a small mass of it, something like the nuclei of a giant cell.

Hij houdt den bijniertumor voor primair, omdat

1e. de tumor door een kapsel van de omgevende bijnierschors wordt gescheiden. De tumor groeit dus niet infiltreerend en men kan niet aannemen, dat een metastatisch gezwel juist alleen zich in het merg heeft ontwikkeld.

2e. de fijnkorrelige massa en celgroepen alleen in de bijnier en niet in de lever worden gevonden.

Ten slotte zegt Dalton, met Parker te gelooven, dat de ziekte lang voor de geboorte bestaan moet hebben, maar niet van plan te zijn in beschouwingen te treden omtrent de ontwikkeling dezer organen en het verband van de gezwellen tot embryonaal weefsel.

In een referaat over levertumoren zegt Kretz (1902), dat men in de gevallen van sarcoom van rechter bijnier en lever, aan de mogelijkheid moet denken, dat het gezwel van de „Bildungszellen des Sympathicus" uitgaat.

Amberg (1904) geeft een nauwkeurige beschrijving van een linkszijdigen bijniertumor met diffuse levermetastasen. De rechter bijnier, die er macroscopisch normaal uitziet, bevat inplaats van merg ook tumorcellen. Hij denkt, dat de gezwellen van het merg van de bijnieren zijn uitgegaan en wijst erop, dat de gezwelcellen niet met eenig element van de volwassen bijnier overeenkomen, daarentegen een frappante gelijkenis vertoonen met de cellen van het bijniermerg van een foetus van 6 maanden.

Wat het type Pepper betreft, wachtte men dus slechts op Wright om de vermoedens te bewijzen.

Type HUTCHISON:

Hutchison (1907) verzamelt 6 eigen gevallen en 4 gevallen uit de literatuur, van sarcoom van de bijnier met schedelmetastasen bij kinderen.

Alleen in No. 7, het geval van Ogden en Mathews is het niet geheel zeker, dat het gezwel van de bijnier is uitgegaan. De leeftijd der patienten wisselt van 9 maanden tot 9 jaar; het zijn 7 jongens en 3 meisjes. Het gezwel was 6 maal linkszijdig en 4 maal rechtszijdig.

Het eerste klinische verschijnsel was gewoonlijk een buil op het hoofd, die vaak toegeschreven werd aan een val.

Exophthalmus van een of van beide oogen volgde hierop, ging soms ook vooraf. In twee derden der gevallen bestond verkleuring van de oogleden door bloeding, aan één of beide kanten, enkele malen was dit het eerste symptoom; er volgden verschijnselen van verhoogde hersendruk, torpor, neuritis optica en blindheid. In vijf gevallen werd een buiktumor gevoeld. De meest uitgebreide metastasen werden in den schedel gevon-

den, ook wel in andere beenderen, niet zoo vaak in andere organen.

Het zijn klein-rondcelsarcomen, de meer uitvoerige beschrijving van het microscopisch beeld in geval 6 maakt het wel zeer waarschijnlijk, dat we met een neuroblastoom te maken hebben. In het geval van Barnard (1904), waarvan de obductie door Hutchison (geval 5) wordt medegedeeld, is de klinische diagnose bijniertumor gesteld.

Tileston en Wolbach (1908) beschrijven voor het eerst in een typisch geval van bijniertumor met schedelmetastasen van het type Hutchison, in alle metastasen 'prachtige' rozetter en geven er fraaie afbeeldingen van. Zij wijzen erop, dat zich in het centrum van deze rozetten een met eosine rose gekleurde fijn-korrelige zelfstandigheid bevindt, en dat er geen lumina in voorkomen zooals in de rozetten van een glioma. Tot de verklaring dezer gezwellen komen zij niet nader en het is Wright, die dit geval zelf nader onderzocht en voor een neuroblastoma gehouden heeft, die voor het eerst het vermoeden uitspreekt, dat in het algemeen tumoren van het type Hutchison tot de neuroblastomen zijn te rekenen.

Deze veronderstelling werd niet zoo vlot aanvaard, als dit met het type van Pepper het geval was, waar zij dadelijk algemeen werd aangenomen.

Herxheimer rekent b.v. wel de gevallen van Bruck, Richards 30, Tileston en Wolbach, en Landau tot de neuroblastomen, maar wil er voor de door Hutchison beschreven gezwellen nog niet aan. Merkel (1912) vermeldt alleen het type Pepper.

Frew (1911) heeft aan een groot materiaal, uit het Hospital for Sick Childeren, te Londen, een onderzoek ingesteld naar wat hij noemt de carcinomen van het bijniermerg bij kinderen, die streng zijn te scheiden van de schorscarcinomen. Onder 7000 obducties, van kinderen onder de 12 jaar, vindt hij 25 gevallen en haalt uit de literatuur nog 26 gevallen aan. Deze gezwellen breiden zich v.n.l. uit langs den lymphe-weg. Zij doen een volkomen verschillend klinisch beeld ontstaan, afhankelijk van de localisatie van den primairen tumor in de linker of rechter bijnier.

22 *linkszijdige* gezwellen geven bijna steeds metastasen in het beenmerg, vooral aan den schedel, waar zij subperiostale

zwelling en exophthalmus doen ontstaan, meestal aan die zijde waar de hals-lymphklieren het grootst zijn, gewoonlijk links. In drie gevallen, waar Frew zelf de autopsie verrichtte, kon hij van de bijnier af de lymphogene uitbreiding tot in den schedel vervolgen. Slechts drie linkszijdige gezwellen vertoonen geen botmetastasen. In deze drie gevallen bestaan levermetastasen; dit zijn tevens de jongste drie kinderen. De linkszijdige tumoren zijn kleiner dan de rechtszijdige. In 11 gevallen, waarvan het ziekteverloop nader bekend is, was 6 maal het eerste verschijnsel pijn in de ledematen. Dit zouden rheumatoïde pijnen zijn, niet van metastasen afhankelijk.

In 29 gevallen van *rechtszijdigen* mergtumor is de primaire tumor meestal grooter, vaak palpabel en vertoont meer neiging in lever en nier in te groeien. De metastasen zijn vaker tot de buikholte beperkt. Slechts 6 maal werd exophthalmus waargenomen. Een rechtszijdig gezwel zou vaker longmetastasen geven. Klinisch werd geen pijn in de ledematen, wel buikpijn vermeld.

Dit verschil in metastaseering van links- en rechtszijdige tumoren meent Frew te mogen verklaren doordat de lymphe van de rechter bijnier door den rechter truncus lymphaticus wordt afgevoerd, van de linker door den ductus thoracicus. Dat het eerste onjuist is, behoeft geen betoog.

Frew heeft slechts enkele gevallen microscopisch onderzocht en de beschrijving daarvan is cursorisch, de gezwellen zien er uit als een klein rondcelsarcoom. De beschrijving van het histologisch onderzoek kan dus geen aanwijzing geven, of de gevallen van Frew als neuroblastomen zijn te beschouwen of niet. Aan de klinische verschijnselen kunnen we wèl waarde hechten; de gevallen, die volgens het type Pepper of type Hutchison metastaseeren kunnen we, met waarschijnlijkheid, voor neuroblastomen houden.

Van de linkszijdige gezwellen vertoonen de 11 eigen gevallen alle schedelmetastasen. In geval *9*, *10* en *11* is de primaire tumor niet zeker in de bijnier ontstaan. Van de *11* literatuur-gevallen der linkszijdige gezwellen zijn er zeven bijniergezwellen van het type Hutchison en 3 van het type Pepper. Geval 19 (Caillé) is zonder type. Van de 14 eigen gevallen van rechtszijdige gezwellen is alleen geval 23 een bijniergezwel type Hutchison; de gevallen 29—41 zonder type.

De 15 rechtszijdige literatuurgevallen verdeelen zich als volgt: 5 type Hutchison, waarvan één niet zeker van de bijnier uitgaande, (geval 28 Ogden en Mathews); 3 type Pepper; 7 geen type (42 Lazarus, 44 Richards, 45 Richards, 46 Eberth, 47 Gade, 48 Earle and Weaver, 50 Gade).

Beschouwen we deze cijfers nader, dan blijkt:

1o. dat Frew onder de eigen gevallen geen type Pepper is tegengekomen, vermoedelijk dit type tijdens zijn onderzoek niet gekend heeft;

2o. dat hij een geweldige overmaat linkszijdige gezwellen van het type Hutchison heeft waargenomen, hetgeen in tegenstelling is met andere literatuur-opgaven.

Frew's onderzoek leert ons, dat:

1o. de metastasen volgens het type van Hutchison vaak lymphogeen ontstaan;

2o. dat zwelling van hals-lymphklieren en schedelmetastasen en oogverschijnselen, vaak het eerst, of uitsluitend, aan die zijde optreden, waar de primaire bijniertumor zich bevindt.

Glioomtheorie.

Küster (1905), een leerling van Ribbert hield deze gezwellen van het bijniermerg voor gliomen. Deze naam was reeds door Virchow, zij het met zekeren schroom, gegeven aan knobbelige hyperplasiën van het merg.

Küster noemt de kransvormig gerangschikte cellen rozetten en beschrijft de fijn-vezelige stof tusschen de cellen en binnen de rozetten, die zich anders kleurt dan het stroma.

Wiesel (1905) wijst er op, dat dergelijke rozetten als Küster beschreven heeft, voorkomen in het embryonale bijniermerg en dat dus zijn gezwellen hiervan af zijn te leiden. Een dergelijk verschil van meening bestaat in Frankrijk tusschen Lapointe en Lecène, en Alezais en Peynon. Ook Schilder (1909) noemt zijn tumor glioma. Hij bestrijdt de mogelijkheid, dat de fijn-vezelige tusschenstof uit zenuwvezels zou bestaan en ontkent, dat in het embryonale bijniermerg rozetten voorkomen, zooals die door Küster zijn beschreven.

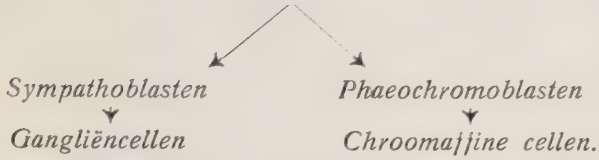
Wright (1910) heeft Schilder, zonder zijn werk te kennen, keurig en beknopt van antwoord gediend, zoodat sinds dien deze gezwellen algemeen als neuroblastoom worden opgevat.

Alleen Glomset is nog niet erg overtuigd.

Definitie van het neuroblastoma.

Voor de ontwikkeling van de sympathicuscellen geldt, iets vereenvoudigd, het volgende schema:

Neuroectoderm
↓
Sympathogoniën = Sympathicusbildungszellen



Sympathogoniën zijn kleine donkere celletjes, met zeer weinig plasma. Hun rangschikking in rozetjes met onregelmatig radiaal gerichte uitloopers is het eerste begin van de vorming van zenuwvezels. De sympathoblasten en phaeochromoblasten onderscheiden zich van de sympathogoniën door grootere en lichtere kern en door meer ontwikkeld plasma. Onderling onderscheiden zij zich door de beginnende chroomaffine reactie en epitheliale rangschikking der phaeochromoblasten.

Van elk dezer celsoorten zouden gezwellen kunnen uitgaan. Echter zijn slechts drie gezwelsoorten bekend:

1e. het van de sympathogoniën uitgaande neuroblastoma;
2e. de tumor der gangliëncellen, het ganglioneuroma;
3e. de chromaffine tumor: het chromatophoroma of het paraganglioma.

Gezwellen uitsluitend uit sympathoblasten of phaeochromoblasten opgebouwd zijn niet bekend. Wel vindt men vaak tusschen de drie bovengenoemde gezwellen allerlei overgangen, m.a.w. niet alle cellen hebben zich tot juist dezelfde hoogte ontwikkeld. Behalve de cellen, waaraan het gezwel zijn naam dankt, kunnen ook andere van de vijf bovengenoemde celsoorten er in voorkomen.

Aan deze verschillende combinaties allerlei namen te geven, zooals eenige schrijvers (Pick, Martius, Robertson, von Fischer) hebben voorgesteld, is ietwat overdreven en het beste is met Herxheimer voorloopig slechtsdrie gezwelsoorten te onderscheiden.

Het neuroblastoma, dat met de onrijpe celvorm, de sympathogoniën overeenkomt, is een kwaadaardig gezwel, terwijl het ganglioneuroma en het chromatophoroma afgeleid van

rijpe celvormen, goedaardig zijn. Deze gezwellen kunnen op verschillende plaatsen uit sympathicusweefsel ontstaan. Wij beperken ons tot de bespreking van de bijniertumoren.

Zooals gezegd, is het chromatophoroma een goedaardig gezwel.

Orth vermeldt een adrenaline-houdende kwaadaardige bijniertumor, Alezaïs en Peyron een maligne paraganglioom bij een paard. In geen van deze beide gevallen is echter de chroomaffine-reactie verricht en dus is de diagnose aanvechtbaar. Het ganglioneuroma is eveneens in het algemeen een goedaardige tumor. Berner beschreef een ganglioneuroma van de bijnier met metastasen in de regionaire lymphekliéren. Hier werden geen onrijpe celvormen, noch in den primairen tumor, noch in de metastasen gevonden.

Nu worden in een goedaardig ganglioneuroma wel eens onrijpe celvormen gevonden. Wanneer die rustig in een hoekje zijn gelegen, is hun aanwezigheid geen reden om een andere diagnose te stellen. Daarom is b.v. geval 2 van Küster waarschijnlijk een ganglioneuroma.

Anders wordt het, wanneer men te maken heeft met een kwaadaardig gezwel met metastasen op afstand en men vindt in den primairen tumor gangliëncellen, sympathoblasten en sympathogoniën, in de metastasen alleen sympathoblasten en sympathogoniën. Dan is het kwaadaardig karakter en de onrijpe celvorm toch zeker het belangrijkste en is aan de diagnose neuroblastoma de voorkeur te geven. Alleen wanneer deze gezwellen ook door een eigen klinisch beeld zouden zijn gekenmerkt, zou een aparte naam wenschelijk zijn. De beide gevallen van Dunn en Robertson, die als kwaadaardig ganglioneuroma resp. ganglioneuroblastoma zijn beschreven, gaven het beeld van een neuroblastoma type Hutchison. Het neuroblastoma van Wahl, dat door Robertson ook tot de ganglioneuroblastomen gerekend wordt, verliep onder het type Pepper. Uit klinisch oogpunt is het dus noodzakelijk, deze gezwellen onder één hoofd, neuroblastoma te vereenigen.

Dezelfde argumentatie vindt men in de bespreking van ons geval D.

Samenvattend is dus het neuroblastoma een onrijp kwaadaardig sympathicus-gezwel, waarvoor de sympathogoniën met typische rozetjes kenmerkend zijn.

Tabel IV.

Neuroblastomen van de bijnier type Pepper.

		Geslacht	Leeftijd	Tumor van L. of R. bijnier	Grootte van bijniertumor (getallen in c.m.)	Metastasen. Lever, diffuus	Metastasen. Lymphklieren	Metastasen. Elders	Rozetten	Opmerkingen
1 Dalton	1885	m	7 w	L	ei	+	—		+	
2 Amberg	1904	v	2 m	L	2,5 x 2,5 x 1,3	+	—	(r. bijnier)	+	
3 Richards, 65	1905	m	2 w	L	5 x 4	+	+		+	
4 Küster, 1	1905	?	14 w	R	horloge	+	+	(l. bijnier)	+	
5 Fischer-Landau 3	1911	v	36 uur	Bdz	3,4 x 3,2 x 2,2	+	+		—	miltnecrose, lever heeft miltvaten afgedrukt
6 Herxheimer	1914	m	1½ m	R	walnoot	+	+	duodenum	+	
7 Kohler	1914	m	5 w	R	appel	+	—		+	na operatie overleden
8 Wahl	1914	v	2½ jr	L	6,8 x 4,4 x 4	+	+	r. nier	+	onvolledige obductie
9 Dunn, 1	1914	m	14 jr	R	15 x 10 x 7	+	+		+	
10Harbitz, 2	1915	?	6½ jr	L	ganzenei	+	?		+	kort beschreven
11 WolbachenMorse,1	1918	m	4¼ lr	L	8 x 4½	+	+	milt	+	
12 van Dam, geval C	1924	m	2½ m	L	amandel	+	+	pancreas, pericard, long, maag (r. bijnier)	+	

Tabel V.

Neuroblastomen van de bijnier type Hutchison.

		Geslacht	Leeftijd	Tumor van L. of R. bijnier	Grootte van bijniertumor (getallen in c.m.)	Metastasen			Rozetten	Opmerkingen
						Schedel	Lymphklieren	Elders		
1 Tileston en Wolbach	1908	m	20 m	R	12 x 8 x 8	+	+	milt, femurmerg	+	
2 Landau, 2	1912	v	2½ jr	R	vuist	+	+	rib	+	
3 Monroe en Dunn	1914	m	4½ jr	L	9 x 8 x 8	+	+	ribben, pleura	+	
4 Robertson	1915	v	5 jr	R	appel	+	+	geen obductie	?	schedelmetast. na exstirpatie van den primairen tumor
5 Wessely	1919	m	6 jr	L	appel	+	+	ileum, sacrum	+	schedelmetast. alleen in l. orbita vermeld
6 Weber	1920	v	5 jr	R	sinaasappel	+	+	lever, ovariën	?	levermet. als in type Pepper
7 Carter, 1	1921	v	17 m	L	sinaasappel	+	+	geen obductie	?	exstirpatie v. d. primairen tumor. L ureter dichtgedrukt.
8 Carter, 2	1921	m	22 m	L	groot	+	+		?	
9 Seefelder	1923	v	14 m	R	kinderhoofd	+	+	lever, sternum, ribben	+	
10 van Dam, geval D	1924	m	4 jr	R	sinaasappel	+	+	rib, pleura, pijpbeen	+	

Tabel VI.

Bijniergezwellen type Pepper. Waarschijnlijk neuroblastomen.

		Geslacht	Leeftijd	Tumor van L. of R. bijnier	Grootte van bijniertumor (getallen in c.m.)	Metastasen			Opmerkingen
						Lever, diffuus	Lymphklieren	Elders	
1 Parker	1880	?	5 w	L	sinaasappel	+	−		
2 de Ruijter	1890	?	10 d	L	appel	+	+	(r. bijnier)	
3 Pitt	1898	m	1 jr.	R	ei	+	+	pancreas	
4 Heaton	1898	v	9 w	R	knikker	+	+		
5 Orr-Leith	1900	v	3½ m	R	7 ounces	+	+	(l. bijnier)	
6 Pepper	1901	v	6½ w	R	walnoot	+	+		
7 Hecht	1909	v	6 jr	Bdz	?	+	+	duodenum, pleura	
8 Wilke	1909	v	7 w	L	7 x 5 x 4.5	+	−	(r. bijnier)	

Tabel VII. Gezwellen van de Bijnier, type Hutchison. Waarschijnlijk neuroblastonen.

		Geslacht	Leeftijd	Tumor van L. of R. bijnier	Grootte van bijniertumor (getallen in c.m.)	Metastasen			Opmerkingen
						Schedel	Lymph-klieren	Elders	
1 Chaffey-Frew, 8	1885	v	3 jr.	L.		+	+	sternum, wervels, ribben, ileum. r. ovarium, l. nier.	
2 Targett	1888	m	1 jr.	L.	groot	+	+	sternum, ribben	l.uretcr door tumor gedrukt
3 Cohn	1894	v	9 m.	R.	groot	+	+	ribben. lever, r.nier, l.ovarium	
4 Aisenstein	1905	m	2 jr.	L.	12.5 x 9 x 7	+	+	ribben, nierhilus, pancreas	
5 Mc. Carty	1905	?	2½ jr.	R.	kinderhoofd	+	+		
6 Richards, 30	1905	m	6 m.	Bdz.	10 x 7.5	+	+	ribben, lever, subcutaan	
7 Bruck	1905	v	14 m.	R.	appel	+	+	lever, pancreas	dood na operatie
8 Hutchison 1-Frew,7	1907	m	8¾ jr.	L.	groot	+	+		tumor van nier en bijnier
9 Hutchison 2-Frew,5	1907	m	10 m.	L.		+	+		
10 Hutchison, 3	1907	m	2½ jr.	R.	walnoot	+	+	lever	
11 Hutchison 4-Frew 4	1907	v	4 jr.	L.	groot	+	+	ribben	
12 Barnard-Hutchison5	1907	m	2½ jr.	L.		+		lever	
13 Hutchison, 6	1907	m	3 jr.	L.		+	+	wervels	
14 Hutchison, 10	1907	m	3 jr.	L.	groot	+	+		
15 Mann	1909	?	2 jr.	L.	18 x 11½	+	+	sternum, pericard, long, pleura	
16 Winkler, S 1	1909	m	2 jr.	Bdz.	noot	+	+	pancreas, pleura	
17 Winkler, S 2	1909	m	1 jr.	L.	kippenei	+	+	lever, intermusculair	
18 Frew, 1	1910	m	1 11/12 jr.	L.	groot	+	+	ribben, ossa ilii	
19 Frew, 2	1910	v	2 jr.	L.	groot	+	+	ribben	
20 Frew, 3	1910	v	3½ jr.	L.	groot	+	+	sternum, ribben	
21 Frew, 6	1910	v	7 jr.	L.	groot	+	+	rib, l. nier, ovariën	
22 Frew, 23	1910	m	2½ jr.	R.	walnoot	+	+	lever	

Tabel VIII.

Neuroblastomen van de bijnier type Pepper (P) en Hutchison (H), gerangschikt naar den leeftijd waarop de patiënten zijn overleden.

Leeftijd	Zekere gevallen		Waarschijnlijke gevallen	
14 jaar	P			
13 „				
12 „				
11 „				
10 „				
9 „				
8 „				H
7 „				H
6 „	P	H	P	
5 „		H H		
4 „	P	H H		H
3 „				H H H H
2 „	P	H		H H H H H H H H
1 „		H H H H	P	H H H H
10-12 mnd.				H
8-10 „				H
6-8 „				H
4-6 „				
2-4 „	P P P		P P	
0-2 „	P P P P P		P P P P	

Klinische indeeling van de neuroblastomen.[1])

Met de beide eigen gevallen zijn thans 27 gevallen van neuroblastoma van de bijnier bekend. Naar het klinisch beeld zijn zij als volgt te rangschikken:

12 met diffuse levermetastasen, type Pepper,
10 met schedelmetastasen, type Hutchison,
3 groote tumoren zonder typische metastasen,
2 kleine tumortjes zonder klinische verschijnselen.

Dus in 22 van de 27 gevallen vertoonen deze gezwellen een

[1]) Zie hierbij de voorafgaande tabellen IV—VIII.

kenmerkend klinisch beeld, in twee aparte typen te onderscheiden.

De neuroblastomen van het type Pepper en Hutchison worden in tabellen IV en V vermeld. Slechts in twee gevallen bestonden zoowel levermetastasen als schedelmetastasen. Deze werden tot het type Hutchison gerekend.

Uit de oudere literatuur verder heb ik de zoogenaamde kleincellige sarcomen van de bijnier verzameld, die op de voor neuroblastomen typische wijze metastaseeren en die dus zeer waarschijnlijk ook neuroblastomen zijn. Daarvan zijn in tabel VI 8 gevallen van het type Pepper, in tabel VII 22 gevallen van het type Hutchison bijeen gebracht.

Tabel VIII geeft een overzicht over den leeftijd der patiënten in deze verschillende gevallen. Gezwellen van het type Pepper worden daarin door P, die van het type Hutchison door H aangegeven.

Enkele gevallen laten zich niet in deze tabellen onderbrengen:

1e. Drie gevallen van neuroblastoma, met grooten primairen tumor zonder typische metastasen.

Lapointe en Lecène (1907). Meisje van 19 maanden. Twee-vuist-groot gezwel van de linker bijnier met metastasen in de periaortale en mediastinale lymphklieren. Microscopisch rozetten en fibrillen aanwezig.

Glomset (1915). Jongen van 2 jaar. Klinische diagnose: niersarcoom. Groot gezwel van de rechter bijnier, diameter 9 c.M. Metastasen in talrijke lymphklieren, de lever, wervels en pijpbeenderen. De lever bevat talrijke tumorknobbels, echter geen diffuse metastasen. Gangliëncellen, rozetten, vezels. Men zou dit geval ook wel onder het type Pepper kunnen rangschikken.

Lehman (1917). Jongen van 11 maanden. Vuist-groote tumor van rechter bijnier. Twee en een halve maand na exstirpatie geen teekenen van recidief. Rozetten, en fibrillen aanwezig.

2e. Twee gevallen van neuroblastoom van de bijnier zonder klinische verschijnselen, te weten de gevallen van:

Marchand (1891). Ruim kers-groot gezwelletje in rechter bijnier bij meisje van 9 maanden. Microscopisch groote gelijkenis met foetale hersenen en foetale sympathicusgangliën.

Marchand meent daarom, dat het gezwelletje zich uit sympathicus-elementen ontwikkeld heeft.

Wright (1910), (geval 9). Gezwellen van beide bijnieren in een dood geboren kind. Evenals in het geval van Marchand weet men niet recht wat uit deze gezwellen geworden zou zijn als ze tijd van leven gehad hadden.

3e. De neuroblastomen, die niet van de bijnier zijn uitgegaan. Dit zijn de gevallen van Alezais et Imbert, Schilder, Wright geval 12, Wolbach, Pick, Landau geval 11, Martius, Anitschow.

Alleen de gevallen van Wright en Landau gaven een typisch ziektebeeld geheel als de neuroblastomen van de bijnier:

Wright (1910), (geval 12). Meisje van 16 maanden. Retroperitoneaal neuroblastoma met metastasen in schedel, mediastinum, pelvis en lever (type Hutchison).

Landau (1912), (geval 1). Meisje van 8 maanden. Appelgroot retroperitoneaal neuroblastoma. De lever sterk vergroot, bevat talrijke, plaatselijk samenvloeiende metastasen. Elders geen metastasen (type Pepper).

Pel vermeldt een sarcoma van de lever, bij een meisje van 4 jaar, afhankelijk van een primair sarcoma van de abdominale lymphklieren.

Evenmin plaatste ik daarbij de volgende gevallen:

Lauche (1922), „demonstriert ein malignes Neuroblastom des Sympathicus in der rechten Nebenniere mit Metastasen in der Leber von einem 3½ Monaten alten Mädchen, bei dem klinisch eine Lues angenommen wurde. (W. R. +), autoptisch aber nicht nachweisbar war".

Ietwat korte mededeeling.

Hertz en Secher (1918). Een bij de geboorte normaal uitziende jongen wordt, 2 maanden oud, met enorme leververgrooting en palpabele milt opgenomen, knapt wonder boven wonder weer op, de lever wordt kleiner. Het kind is een jaar lang goed. Er treedt bruine pigmentatie op van de huid, die later weer verdwijnt. De „milt" wordt grooter, wordt nu voor een bijnier- of niertumor gehouden. Zwelling van lymphe klieren Dood aan pneumococcenmeningitis, 16 maanden oud.

Obductie: Neuroblastoom van linker bijnier, geen rozet-

ten beschreven. In de lever worden hier en daar gezwelcellen gevonden, verder heldere partijen, die als vervallen deels geresorbeerde metastasen worden beschouwd. De tijdelijke bruine pigmentatie wordt als Addison opgevat.

Een voorbij gaande ziekte van Addison is mogelijk, maar dan zijn er behalve de pigmentatie wel andere verschijnselen. Dat wij hier met de ziekte van Addison te maken hebben komt mij dus niet zeer waarschijnlijk voor. Het heele geval is vreemd, en niet boven twijfel verheven, maar zeer belangrijk. Is n.l. de opvatting juist, dat de levermetastasen zijn genezen en de overige metastasen eerst later zijn ontstaan, dan was de patient door excisie van het bijniergezwel, b.v. in de 8e maand, waarschijnlijk te helpen geweest.

Barnewitz (1922). Vrouw van 37 jaar. Neuroblastoma van rechter bijnier met tumor-thrombose van de vena cava, metastasen in de linker long en in de beide ovaria. Barnewitz beschrijft rozetten, maar deze bestaan slechts uit 6—8 cellen, minder dan gewoonlijk. Ook een fijnvezelige netvormige substantie is aanwezig, maar deze geeft fibrine-reactie.

De ovariaaltumoren vertoonen verder een merkwaardige polymorphie.

Naar de beschrijving te oordeelen lijkt de diagnose twijfelachtig, de beide afbeeldingen maken deze niet waarschijnlijker. Het is wel wat overmoedig, op grond van deze mededeeling het bestaan van een verband tusschen leeftijd van den patient en gezwelvorm (Landau) te willen bestrijden, nog daargelaten, dat op een regel uitzonderingen kunnen voorkomen.

Onhoudbaar is ook de vermakelijke voorstelling van Suzuki (1910), geval 2, die een klein knobbeltje in de bijnierschors van een 82-jarige vrouw, bestaand uit kleine cellen als lymphocyten, grootere cellen, die op myelocyten gelijken, en vetcellen, als neuroblastoom wil opvatten. De vetcellen zouden door de sympathogoniën, op hun weg naar de bijnier, uit het subperitoneale vet meegenomen zijn!

Bespreking.

Wanneer we alleen gebruik maken van de, naar onze meening betrouwbare gevallen, en de laatstgenoemde niet meerekenen, zien we het volgende.

meestal bij jonge kinderen waargenomen. De oudste patient was 14 jaar.

Het is een zeer kwaadaardig gezwel, dat slechts zelden in de omgevende organen ingroeit, maar gekenmerkt is door een uitbundige metastaseering, die het klinische beeld geheel beheerscht. Slechts in enkele gevallen is de bijniertumor zelf het belangrijkste verschijnsel.

Naar de localisatie van de metastasen kan men twee aparte, zeer typische ziektebeelden onderscheiden: het type Pepper met levermetastasen en het type Hutchison met schedelmetastasen.

Uit tabel VIII blijkt, dat tusschen beide typen een belangrijk verschil in leeftijdsbezetting wordt waargenomen: de meeste gevallen van het type Pepper komen voor bij heel jonge kinderen, onder de 5de maand; soms werd reeds bij de geboorte een enorme levertumor waargenomen. De meeste gevallen van het type Hutchison doen zich voor tusschen het eerste en vijfde levensjaar. Dit geldt zoowel voor de zekere als voor de waarschijnlijke gevallen van beide typen en is een welkom argument om deze laatste tot de neuroblastomen te rekenen.

De links- of rechtszijdigheid van den bijniertumor is niet van invloed op het type der metastasenvorming; evenmin het geslacht van den patient[1]). Wel lijken de tumorcellen in het type Pepper minder rijp dan in het type Hutchison; dit is door een uitgebreid onderzoek ad hoc bevestigd. Landau wees erop, dat de rijpheid van de gezwellen van den sympathicus toeneemt met den leeftijd van den drager; terwijl de kwaadaardigheid afneemt. Bij zijn jongsten patient vindt hij soliede klompjes van sympathogoniën, bij den in leeftijd erop volgenden rozetjes en alleen bij zijn oudsten patient bundelvormige rangschikking der zenuwvezels.

In het type Hutchison bestaan vaker en uitgebreider lymphkliermetastasen dan in het type Pepper. Het is aannemelijk, dat de levermetastasen haematogeen, de schedelmetastasen lymphogeen ontstaan. De primaire bijniertumor is in het type Hutchison over het algemeen grooter dan in het type Pepper, maar dit schijnt meer met den leeftijd van den drager dan met de wijze van metastaseering samen te hangen: hoe ouder de patient, hoe grooter de tumor.

---

[1]) Zie hiervoor tabel IV—VII.

Samenvattend kunnen wij met eenig voorbehoud zeggen:

Het neuroblastoma, type Pepper (haematogene metastasen in de lever) vertoont een onrijper celtype en komt voor bij jonger kinderen dan het neuroblastoma type Hutchison, (lymphogene metastasen in de schedelbeenderen). Slechts zelden bestaan tegelijkertijd schedelmetastasen en levermetastasen. Men kan dit niet door toevallige omstandigheden verklaren en zou misschien eerder geneigd zijn het verschil tusschen beide typen te zoeken in de rijpheid der gezwelcellen dan in den leeftijd van den patient.

Meestal is het neuroblastoma eenzijdig, maar het kan dubbelzijdig voorkomen; in een aantal gevallen blijkt dit pas bij microscopisch onderzoek van de schijnbaar gezonde andere bijnier. Wellicht is in deze gevallen de gezwelvorming ontstaan in den tijd dat de mergaanleg van beide bijnieren één geheel vormt, hetgeen volgens Broman in de derde week van het embryonale leven het geval is.

SARCOMEN.

Geval E.

Sarcoma globocellulare glandulae suprarenalis sinistrae.

Kliniek.

Patiente E, een dienstbode van 21 jaar, is 24 Februari 1919 op de afdeeling van Professor Pel opgenomen. Historia Morbi 227.

Anamnese. 26 Februari. Patiente heeft 11 weken geleden pijn gekregen in het linker bovenbeen. Deze pijn bleef geregeld bestaan, verhinderde haar echter niet, haar werk te doen. Af en toe werd zij 's nachts wakker van de pijn. Sinds 2 weken is de pijn erger, zoodat patiente het bed moest houden. Toen trad ook pijn in het andere been op. Patiente klaagt veel over hoofdpijn. De ontlasting is ongeregeld, zij reageert b.v. op zure spijzen met diarrhee. Den laatsten tijd is de eetlust verminderd. Patiente is bleek en mager geworden. Haar gewicht is in eenige maanden gedaald van 130 tot 113 pond. Patiente transpireert veel.

In 1917 heeft zij een febris typhoïdea doorgemaakt in het Wilhelminagasthuis. Op 8-jarige leeftijd heeft zij sterke klierzwelling links aan den hals gehad. Geen exsudatieve diathese, geen colica membranacea.

De menses zijn op 15-jarigen leeftijd begonnen, zijn na de typhus weggebleven en twee maanden geleden weer opgetreden.

Nadere mededeeling omtrent het verblijf in het Wilhelminagasthuis: 14 Juni 1917 is patiente daar opgenomen voor febris typhoïdea. Widal negatief. Diazoreactie negatief. Geen typisch koortsverloop. Geen dicrote pols. Geen roseolen. Milt

vergroot. Waarschijnlijk geen typhus, maar dysenterie.

Status Praesens. Patiente is compos mentis, ligt actief te bed. Ziet bleek; de slijmvliezen zijn anaemisch. Tong: vochtig, niet beslagen. Pupillen: gelijk, reageeren goed op licht en convergentie. Lymphekliervzwellingen: links achter den sternocleidomastoïdeus, verder geen. Pols ongelijk van vulling; regelmatig, niet frequent.

Thorax: symmetrisch, zet bij ademhaling regelmatig uit.

Pulmonen: longlevergrens 6e intercostaalruimte, verschuift goed. Bij percussie en auscultatie geen afwijkingen.

Cor: relatieve demping 3e rib, linker sternaalrand, mediocla viculairlijn; absolute demping 4e rib, linker sternaalrand, medioclaviculairlijn. Ictus niet te voelen.

Aan het eind van de 8e rib links een okkernootgroote tumor, die vast met de onderlaag, niet met de huid is vergroeid. De tumor is hard van consistentie en pijnlijk bij druk, niet met de andere ribben vergroeid. Er is geen roodheid. Deze tumor bestaat volgens patiente drie weken en is grooter geweest.

Abdomen. De milt is te voelen, de lever niet. De buik is gespannen. De peesreflexen zijn goed. Aan de extremiteiten geen atrophie, geen verkortingen, geen trochanterhoogstand. Bij beweging van het linkerbeen pijnlijkheid in het heupgewricht, pijnlijkheid en kraken in het kniegewricht.

25 Februari. Urine: reactie zuur, alle gebruikelijke reacties negatief.

18 Maart Bloedonderzoek: haemoglobinegehalte 76, aantal roode bloedlichaampjes 5600000.

11 Maart: Aantal witte bloedlichaampjes 9900. Differentieeltelling: neutrophiele leucocyten 51.6 pCt., eosinophiele leucocyten 25 pCt., basophiele leucocyten 0 pCt., lymphocyten 20.9 pCt., overgangsvormen 1.9 pCt.

15 Maart. Reactie van Pirquet negatief. Reactie van Wassermann negatief. Agglutinatie tegen typhusbacillen negatief.

1 Mei. De tumor van de rib geeft röntgenologisch een defect te zien, het meest waarschijnlijk is hier een tumor aanwezig. Proefpunctie bevestigt dit vermoeden, histologisch is het een groot-rondcellig sarcoom.

Bestraling doet de tumor iets kleiner worden. De milt wordt niet kleiner. Patiente blijft over pijn in het linker been

klagen, waar een duidelijke atrophie te zien is. Geen coxitis-symptomen. Drukpijn op den duidelijk verdikten trochanter. Röntgenologisch is een tumor van de trochanter en van het bovendeel van het femur te zien. De algemeene toestand is achteruitgaande.

2 Augustus. Patiente klaagt veel over misselijkheid.

7 Augustus. Kleine vaste tumoren rechts supraclaviculair en in linker mamma.

6 September exitus.

De temperatuur is als regel normaal, een enkele maal is er koorts tot 39.° Pols en ademhaling vertoonen naar omstandigheden geen bijzonders. Hoeveelheid en soortelijk gewicht der urine normaal. Defaecatie geregeld, eens per dag.

Diagnose: osteosarcomen.

Samenvatting. Bij dit meisje van 21 jaar bestaan gezwellen van de 8e rib en van het linker femur. Pijn in het linker been was het eerste klinische verschijnsel, dat 9 maanden voor den dood optrad. De tumoren zijn met Röntgenstralen behandeld. Later ontstaat beiderzijds supraclaviculair een knobbeltje en een in de linker mamma. De ribtumor blijkt een groot rondcellig sarcoom te zijn. Vermeldingswaard is het bloedbeeld, dat bij een aantal witte bloedlichaampjes van 9900, 25 pCt. eosinophiele leukocyten bevat.

Verslag van het ter onderzoek toegezonden stukje T1684. 19 III 1919, afd. H. I. *Tumorpunctaat.* Een praeparaat gemaakt van een fijngewreven stukje met picrokarmijn bevat verschrompelde roode bloedlichaampjes, leucocyten met gelobden kern en groepjes ronde cellen met ronde kern, grooter dan lymphocyten.

In paraffine coupes naast veel roode bloedlichaampjes vrij talrijke groote ongeveer ronde cellen met ronde kern en duidelijk kernlichaampje en weinig, slecht kleurend protoplasma. Verder enkele lymphocyten en polynucleaire leucocyten, waaronder enkele eosinophiele.

Diagnose: sarcoma globocellulare.

Obductie 5308. 8 September 1919.

Inspectie. Cadaver van een klein mager meisje, lijkevlekken op den rug, rigor verdwenen, oedeem van beide onderbeenen. Geringe klierzwellingen in oksels en liezen. Beider-

zijds in de fossae supraclaviculares, in het laterale gedeelte, op symmetrische plaatsen, een nootgroote, matig vaste tumor, los van de huid, los van de onderlaag. In het laterale bovenquadrant van de linkermamma een eenigszins onregelmatige dergelijke tumor, eveneens los van de huid en de onderlaag, losliggend in het mammaweefsel. Op de plaats van de achtste rib links, van den ribbenboog tot de voorste axillairlijn, bestaat eveneens een tumor, langwerpig in het lengteverloop van de rib, matig vast van consistentie, los van de huid, onregelmatig hobbelig van oppervlak. De linker trochanter en het bovenste deel van de femurschacht, vlak onder de trochanter, schijnen wat verdikt in vergelijk met rechts. In de streek van den ribtumor en van den femurtumor, vertoont de huid verschillende cirkelronde, sterker gepigmenteerde gedeelten, met hier en daar geringe hyperkeratose (bestraling). Verder zijn aan de beenderen geen tumoren te palpeeren.

Buiksitus. Het omentum ligt over de darmen uitgespreid, de lever reikt bijna twee handbreedten onder den processus ensiformis en een handbreedte onder den ribbenboog, vertoont aan zijn oppervlakte enkele geelwitte tumorknobbels, met een ingezonken gedeelte in het midden, en adhaesiestrengen naar het ligamentum suspensorium en diaphragma. Er bevindt zich een weinig bloederig vocht in den buik. De mesenteriumklieren zijn licht gezwollen. De darm vertoont op drie plaatsen geringe, gemakkelijk op te heffen, invaginaties. De adnexa zijn vrij. Vlak onder het diaphragma links ligt een ruim kinderhoofdgroote tumor, gedeeltelijk stevig met het diaphragma vergroeid, grenzende naar rechts aan de maag, naar links aan den ribbenboog, waarop de milt als een kapje gelegen is, tusschen tumor en diaphragma. Het colon gaat vóór over de onderpool van den tumor, het pancreas ligt sterk naar voren gedrongen vóór op den tumor. De geheele tumor is even bewegelijk. De nier komt met de onderpool er onder te voorschijn. Stand van het diaphragma beiderzijds 4e intercostaalruimte.

Borstsitus. De longen reiken in de mediaanlijn aan elkaar, de linker is, op verschillende plaatsen, vergroeid met den borstwand. Beide pleuraholten bevatten wat bloederig vocht. Het pericard bevat wat helder vocht.

Het *hart* is normaal van vorm, vrij slap, punt gevormd

door den linker ventrikel, bevat roode en bonte stolsels. De mitraalkleppen zijn fraai. De aorta en aortakleppen toonen niets bijzonders. Rechts zijn de kleppen fraai. Het foramen ovale is gesloten. De hartspier is roodbruin, papillairspieren niets bijzonders.. De maten van het hart bedragen: L. V. 8½, Ao 53, R. V. 2, P 62 m.m. Gewicht 150 gram.

Beide *longen* zijn geheel doorzaaid met vrij vaste knobbels, aan de oppervlakte vaak met ingezonken centrum, waarboven de pleura dof is. De hilusklieren zijn nootgroot, geelwit op doorsnede met kleine gele vlekjes. Uit den hoofdbronchus komt bloederig schuim. Op de doorsnede blijken de tumoren gedeeltelijk geelwit met gele vlekjes, gedeeltelijk haemorrhagisch, brijachtig, gedeeltelijk glazig grijs te zijn. Tusschen de knobbels, die afwiselen van erwt- tot mandarijngrootte, bevindt zich nog goed, licht emphysemateus, matig oedemateus longweefsel.

De *milt* is matig vast van consistentie, de kleur is op doorsnee donkerrood, structuur duidelijk; gewicht 90 gram.

Maag, duodenum, pancreas, galwegen, galblaas niets bijzonders.

De *lever* is zeer groot, het oppervlak is gedeeltelijk geel zonder teekening, gedeeltelijk geel met zichtbare teekening, gedeeltelijk, voornamelijk om de groote knobbels in de rechter kwab donkerrood van kleur met bloedinkjes. Aan het oppervlak enkele nootgroote, geelwitte tumoren, met ingezonken centrum. Op doorsnee blijkt vooral de rechter kwab, vele, tot mandarijngroote, dergelijke tumoren te bevatten, dergelijke verschillen vertoonend als die in de long. Het leverweefsel is op doorsnede gedeeltelijk sterk geel, zonder of met zeer onduidelijke teekening, gedeeltelijk geel met scherp afgeronde donker roodbruine, ingezonken acinuscentra, gedeeltelijk, om de groote tumoren, donker roodbruin met enkele gele plekjes.

In het omentum minus enkele iets gezwollen kliertjes.

De linker *bijnier* is niet te vinden. Op de plaats van deze ligt de beschreven tumor, waarin nergens, op doorsneden van ½ c.M. dikte, bijnierresten worden gezien. De nier raakt met zijn bovenpool tegen den tumor, is alleen door los bindweefsel ermede verbonden. De vena renalis vertoont een tak (de vena suprarenalis), die zich een eindweegs over den tumor voortzet om dan met vertakkingen in het tumorweefsel te verdwij-

nen. Op één plaats is een erwtgroote inwoekering van tumormassa in de vena suprarenalis te vinden met een geringe thrombose erop. De verbinding van den tumor met de omgeving is overal los bindweefsel, alleen met het diaphragma bestaat een vaste vergroeiïng. De rechter bijnier heeft op doorsnede een gele schors en bleek merg en bevat een ruim erwtgrooten, grijswitten tumor.

De linker nier is paarsrood, op doorsnede goed van teekening. De kapsel laat goed los. Het oppervlak is glad. Het gewicht van den tumor + linker nier bedraagt 1150 gram.

De rechternier is geheel als de linker, behalve een bijna knikkergroote, lichthobbelige tumor, op één plaats, in de schors.

Blaas, genitalia interna, rectum niets bijzonders.

De vagina is bezaaid met ruim speldeknopgroote knobbeltjes.

In de aorta fijne, puntvormige intimadegeneratie, tusschen de arteriae intercostales. Jejunum en ileum toonen niets bijzonders. In het colon bevinden zich, vooral in het bovenste deel, verbazend dicht op elkaar staande, ruim gierstkorrel-groote tumortjes in het slijmvlies, flink promineerend, min of meer gesteeld, hier en daar zich tegen elkaar een weinig afplattend, en wat grillig van vorm.

Microscopie. In alle metastasen wordt een dergelijk beeld gevonden, dat gedeeltelijk lijkt op een endothelioom, grootendeels echter op een rondcellensarcoom met een vrij grof, doorgaans hyaline bindweefselachtig stroma. De dikke darm vertoont multipele adenomateuze poliepjes.

Anatomische diagnosen: Sarcoma? glandulae suprarenalis sinistrae? Cum metastasibus in pulmonibus, glandula suprarenale dextra, rene, hepate, ossibus et glandulis lymphaticis. Colitis polyposa. Colpitis granulosa.

Van dit geval zijn geen macroscopische praeparaten bewaard, wel talrijke microscopische coupes, waarvan de beschrijving volgt.

Microscopie.

Tumor op de plaats van de linker bijnier. De tumor bestaat uit cellen, waarvan de kern iets grooter is dan een lymphocytenkern, tot 1½ soms 2 maal de middellijn. De meeste kernen zijn rond of ovaal, er zijn ook meer hoekige en puntige kernen. Zij hebben een netvormige chromatinestructuur. Bij goed toe-

zien vindt men, hier en daar, een smal plasmarandje, waarvan de diameter die van de kern hoogstens met ¼ overtreft. Er worden enkele mitosen gezien. Deze cellen zijn los, zonder bepaalde rangschikking, in verschillende dichtheid gelegen in de mazen van een fijn vertakt stromanet. Op enkele plaatsen is het stromanet duidelijk intercellulair, op andere plaatsen zeker niet. Het stroma bestaat, in een groot gedeelte van de coupe, uit breede vertakte banden van homogeen rose gekleurd hyaline weefsel, waarvan alleen een smal randje langs de mazen feller gekleurd is. In dit stroma bevinden zich weinig spoelvormige kernen. Op andere plaatsen is het stroma fibrillair en kernrijker. Ook wel bestaat het uit ijle evenwijdige bindweefselvezels, waartusschen reticulaire anastomosen. Om den tumor bevindt zich een dikke kapsel en ook in den tumor verloopen breede bindweefselschotten. Hier en daar bestaat een weinig kleincellig infiltraat Er zijn kleine necrosehaardjes. Het stroma is in een met van Gieson gekleurde coupe grootendeels rood gekleurd. Een soedancoupe is niet aanwezig.

Rechterbijnier. In de coupe is de bijnier dubbelgeslagen door een scherpe bocht even buiten het midden. De grootste helft bevat in den top een erwt-groote metastase, die rondom door een verschillend dikke laag platgedrukt bijnierweefsel is omgeven. De metastase is celrijk, bestaat uit dezelfde ronde kernen zonder duidelijk plasma. Het stroma is ijl, reticulair en intercellulair. Er zijn veel kleine leege vaatjes. Het geheel is een regelmatig homogeen beeld. Er zijn kleine necrosen. De rand van den tumor is ongelijkmatig, op andere plaatsen scherp. Ook in het andere uiteinde van de bijnier bevindt zich een kleine metastase. De rest van de bijnier doet zich normaal voor.

Rechter nier. Onder de kapsel is een metastase gelegen, die op doorsnee dezelfde afmetingen heeft en denzelfden bouw vertoont, als de metastase in de bijnier. Het nierweefsel in de onmiddelijke omgeving van den tumor bevat veel bindweefsel en is platgedrukt. De tumor loopt er met onregelmatige spruiten in uit. Vooral langs de randen van den tumor zijn er bloedingen. In den tumor ziet men nog resten van glomeruli. Overigens vertoont de nier een normaal beeld. De pisbuisjes zijn door autolyse slecht kleurbaar.

De *longcoupe* bevat een ongeveer boongroote metastase, die aan den rand op sommige plaatsen scherp is afgegrensd en

van longstructuur niets vertoont. Op andere plaatsen groeit de tumor onregelmatig in de alveolen voort, bestaat er tumorpneumonie. Het weefsel is weinig of niet platgedrukt. Er bestaat in de omgeving van den tumor een lobulaire pneumonie. De tumorcellen hebben veelal een duidelijk protoplasma, dat iets grooter is dan in de andere metastasen.

Het plasma is bleek gekleurd, schuimig van structuur. De kernen zijn van dezelfde afmetingen als elders. In den tumor worden veel wijde, gevulde vaatjes gezien. Er is necrose en bloeding.

Lever. In de coupe is een groote metastase getroffen, waar het plasma der tumorcellen ook meestal duidelijk te zien is. Er zijn uitgebreide necrosen en bloedingen. Galbuisjes en ook, hier en daar, enkele leverbalkjes worden in den tumor gezien.

De tumor is onregelmatig begrensd, niet afgekapseld en drukt de leverbalkjes niet plat.. De rest van de lever vertoont stuwing en vervetting. De Kiernansche driehoekjes bevatten veel bindweefsel en veel galgangen.

Rib. Een microscopisch praeparaat, dwarsdoorsnee, bevat slechts hier en daar een onregelmatig beenweefsel. De rest wordt door den tumor ingenomen, die wat structuur betreft overeenkomt met de longmetastasen. Aan den rand blijkt de tumor dunwandige vaten verstopt te hebben. Het punctaat 1684, tijdens het leven van pat. op 19 Maart 1919 onderzocht, bevat veel roode bloedlichaampjes en enkele leucocyten en lymphocyten benevens een vrij groot aantal ronde cellen met ronden kern, die 2—2½ x de middelijn van een lymphocytenkern heeft, licht gekleurd is, met ijl chromatinenet en een duidelijk kernlichaampje. Het plasma is licht rose gekleurd, rond de middelijn is $^4/_3$ maal die van de kern. Het beeld is opvallend regelmatig.

De *mamma* bevat een gedeeltelijk uitgevallen, onregelmatig begrensde metastase.

Ook een *lympheklier* bevat een uitgebreide metastase; van lymphoid weefsel is niet veel overgebleven.

Bespreking.

Dat wij met een kwaadaardig gezwel van de bijnier te maken hebben wordt door de macroscopische bevindingen waarschijnlijk gemaakt. Op de plaats van de bijnier bevindt zich een ruim kinderhoofdgroot gezwel, dat in de vena suprarenalis is ingegroeid.

Blijkbaar langs bloed en lymphevveg zijn metastasen ontstaan in longen, lever, rechter nier en bijnier, de achtste rib links, het linker femur en in lymphekliеren. Hoewel de heele tumor aan stukken is gesneden, is de linker bijnier niet gevonden. De linker nier is gaaf. Klaarblijkelijk is de bijniertumor klinisch voor de vergroote milt gehouden.

De tumor is afgekapseld; in een onregelmatig, soms intercellulair stroma zijn de tumorcellen in verschillende dichtheid gestrooid. De tumorcellen hebben kleine ronde kernen (1½ maal de diameter van een lymphocytenkern) en een klein protoplasma. Het microscopisch beeld is, dat van een sarcoma globocellulaire of van een kleincellig carcinoma.

In dit geval bestaat wel eenige gelijkenis met de bijnierschors, maar deze berust op de structuur van het stroma, en niet op de rangschikking der cellen. Toch is het zeer wel mogelijk, dat wij met een carcinoma glandulae suprarenalis te maken hebben. Uit gebrek aan positieve gegevens wordt dit geval onder de sarcomen opgenomen.

Geval F.

Sarcoma globocellulare glandulae suprarenalis dextrae.

Museum 1150 A.

Dit praeparaat werd eenige jaren geleden van elders ontvangen en voor een sarcoom van de bijnier gehouden.

Het praeparaat bevat de buikorganen van een kleinen jongen met de oesophagus en aorta. De darm is op de gebruikelijke wijze verwijderd. Tusschen de lever en de rechter nier bevindt zich een groote tumor, die met deze organen vast is verbonden en ermee een manshoofdgroot afgerond geheel vormt.

De rechter bijnier is niet te vinden, de linker is normaal. Van de linker nier worden, als maatstaf de afmetingen medegedeeld: 7.8 x 5 x 2.2 m.M.

De *lever* is bleekgeelbruin, vast van consistentie en glad van oppervlak, de breedte is 16 c.M., de hoogte 14 c.M., de dikte 7½ c.M. De teekening is niet duidelijk. De linker kwab is naar boven gericht, steekt 2½ c.M. boven de bovenvlakte uit en heeft een scherpen, naar voren omgeslagen rand, die on-

geveer de helft van den linker zijrand van de lever vormt. De rechter kwab heeft een stompen rand, waaronder de galblaas aan de linkerzijde te voorschijn komt. Even hooger, direct onder het ligamentum suspensorium wordt een niet heelemaal kersgroot, blauwgrijs knobbeltje gezien, dat iets promineert. Aan den rechterkant, naast den tumor, bevinden zich in de lever enkele blauwgrijze, onregelmatige vlekjes.

De tumor is 19 c.M. lang, 16 c.M. breed en 12½ c.M. dik, dus grooter dan de lever. De vorm is afgerond, onregelmatig grofhobbelig. De consistentie is week. De tumor is door een kapsel bedekt, is donkergrijsblauw met hier en daar bleek gele gedeelten. De *rechternier* is slechts onduidelijk, aan den onderkant rechts achter, door te voelen, deze is normaal van consistentie. Door groote horizontale sneden is de tumor in zes ongeveer even dikke plakken gesneden, waarvan de bovenste vier ook de lever, de onderste vier ook de rechternier bevatten. Op doorsnee blijkt de tumor opgebouwd uit erwtgroote tot eendeneigroote, afgekapselde knobbels, die elkaar gedeeltelijk hebben vervormd en de rechternier zoodanig hebben platgedrukt, dat de bovenste doorsneden halvemaanvormig zijn. De achtervlakte van de rechter leverkwab is door den tumor ver ingedrukt. Behoudens de beschreven metastasen in de lever is met het bloote oog geen binnendringen van den tumor in lever en nier waar te nemen. De afzonderlijke tumorknobbels zijn grijs, met bleeke korrelige partijen van necrose en vaste, bruinzwarte tot blauwzwarte gedeelten, resten van bloeding. Gedeeltelijk zijn deze knobbels laagsgewijs gebouwd. De lever is op doorsnede bleekgeel zonder duidelijke teekening. Het galblaasslijmvlies is fraai. Op de doorsnee door de nier is de teekening matig duidelijk, de schors is geelwit, het merg grauw van kleur. Het pelvis, dat op een van de doorsneden getroffen is vertoont geen afwijkingen. Er is bijna geen subpelvair vet. De urinewegen vertoonen geen afwijkingen. Van de rechterbijnier wordt nergens een spoor gevonden.

De aorta verloopt achter langs den tumor, heeft een middellijn van 5 m.M. De vena cava is op het bovenste gedeelte platgedrukt tusschen tumor en lever. Op het volgend sneevlak neemt zij denzelfden plaats in en is opgevuld met een necrotischen tumorthrombus, die ook nog op het derde sneevlak bestaat. Hier is de vena cava bijna rond, en midden in

den tumor gelegen. Middellijn 8 m.M. Op de onderste twee vlakten ligt de vena cava achter den tumor en is zij leeg.

Op het derde sneevlak worden achter de linkerhelft van den tumor van links naar rechts aangetroffen doorsneden door duodenum, pancreas, mesenterium, duodenum, aorta. Voor de rest is de achtervlakte hier met het diaphragma vergroeid.

Microscopie.

De *tumor* blijkt opgebouwd te zijn uit groote velden van cellen, die zonder bepaalde rangschikking, mannetje aan mannetje of verder uiteen zijn gelegen. De kernen zijn rond of rondachtig, 1½—2 maal zoo lang en zoo breed als die van een lymphocyt. Zij zijn vrij donker gekleurd met juist zichtbaar chromatinenet. De grootere kernen zijn bleeker, met grof chromatinenet en vrij groot kernlichaampje. Alleen bij een aantal kleinere kernen is rose of nauwelijks gekleurd plasma van wisselende, doch steeds bescheiden, afmetingen te zien. De celdiameter is b.v. 5/4 maal die van de kern. Er zijn enkele grootere cellen met een of meer kernen. Door den tumor verloopen dikke bindweefselschotten en ook naar buiten is de tumor door een vrij dikke laag bindweefsel en vetweefsel omgeven, waarin hij echter met onregelmatige spruiten voortwoekert, zelfs tot in het bindweefsel van het middenrif. Verder bestaat het stroma uit fijn reticulair bindweefsel, dat de cellen afzonderlijk of in groepjes omvat. Op enkele plaatsen bevat het stroma veel fibroblasten. Er zijn uitgebreide bloedingen en groote velden van necrose, soms heele tumorknobbels betreffend, met uitzondering van een smalle randzone. In deze groote necrosehaarden ziet men soms groote hoeveelheden van een homogene, rose massa, die aan colloied doet denken. Verspreid vindt men geelbruin formalinepigment. In kleine venen blijkt de tumor te zijn doorgegroeid, de tumorcellen liggen hierin vaak dichter opeen dan in het omgevende tumorweefsel. Vele venen zijn gethromboseerd. Een aantal tumorcellen blijkt met Soedankleuring, kleine, niet dubbelbrekende vetdruppeltjes te bevatten. Lymphocytaire infiltraten komen voor.

De microscopisch zichtbare metastasen in de *lever* bestaan uit tumorweefsel van geheel hetzelfde type. In deze metastasen verloopen, op vele plaatsen, balkjes bij wijze van tusschenschotten, soms ook vindt men midden in den tumor eilandjes van

levercellen. De tumor groeit op onregelmatige wijze tusschen de leverbalkjes verder, in het omgevende leverweefsel vindt men ook op eenigen afstand ronde tumorknobbeltjes. De primaire tumor is op enkele plaatsen door een dikke bindweefsellaag van de lever gescheiden, op andere plaatsen reikt de tumor direct aan de lever en heeft zich tusschen leverparenchym en -kapsel vlak uitgebreid.

Waar *nier* en tumor, op het vierde sneevlak, aan elkaar grenzen blijkt de nier dusdanig te zijn platgedrukt, dat zij naar mediaal achter met een scherpen hoek van ongeveer 30° eindigt. Ook de glomeruli en tubuli zijn duidelijk platgedrukt. Aan de achterzijde van nier en tumor bevindt zich een dikke laag bindweefsel, tusschen beide is nauwelijks een dun schotje te bekennen. De nier bevat, in de buurt van den tumor enkele kleine metastasen, evenzoo het bindweefsel aan de buitenkant van de nier.

De thrombus massa in de vena cava blijkt inderdaad uit grootendeels necrotische tumor opgebouwd. Mesenteriumklieren en pancreas zijn vrij van metastasen. De linker bijnier doet zich ook microscopisch geheel normaal voor.

Samenvatting.

Een museumpraeparaat, afkomstig van een jong kind van het mannelijk geslacht bevat een kinderhoofdgroot kwaadaardig gezwel van de rechter bijnier, dat rechter nier en lever heeft vervormd en in beide organen is ingegroeid.

De tumor omvat en doorgroeit de vena cava inferior. Microscopisch is het een rondcellen sarcoom (kern $1\frac{1}{2}$—$2\times$ lymphocytenkern plasma gering ($1\frac{1}{3}$ x kern) of niet aanwezig) gedeeltelijk afgekapseld, met intercellulair stroma.

Er zijn uitgebreide necrosen en bloedingen.

Het ligt voor de hand, de vraag te stellen, of we in dit geval niet met een neuroblastoma te maken kunnen hebben. De metastasevorming en de microscopische bouw zijn echter geen van beide typisch. Wij moeten ons dus tevreden stellen met de diagnose sarcoma.

LITERATUUR.

Wij hebben gezien, dat vroeger carcinomen van de bijnier weleens, en neuroblastomen van de bijnier vaak, als sarcomen

zijn beschreven. Onder deze z.g. sarcomen konden wij de typische gevallen van carcinomen en neuroblastomen door de klinische verschijnselen herkennen. De rest blijft voorloopig, uit gebrek aan positieve gegevens, als sarcoma te boek staan, en omvat dus o.a. ook de minder typische gevallen van neuroblastoma en carcinoma. Een bespreking van deze literatuur heeft natuurlijk weinig waarde. Wij willen alleen vermelden, dat Frew onder zijn z.g. kwaadaardige gezwellen van het bijniermerg eenige gevallen meedeelt, die zeer veel overeenkomst vertoonen met geval F.

Nu is het wel merkwaardig ,dat terwijl uit den ouden tijd vrij veel mededeelingen bestaan, waarin een groot materiaal van bijniergezwellen in zijn geheel is verwerkt, de nieuwe literatuur in hoofdzaak beperkt is tot casuistische mededeelingen over carcinomen en neuroblastomen. Men weet dus niet recht of er nog sarcomen zijn of niet. Om n.l. een sarcoom van de bijnier aannemelijk te maken moet men zeker weten, dat het geen carcinoma of neuroblastoma is. De gebruikelijke leerboeken, met uitzondering van Ewing, vermelden nog wel sarcomen van de bijnier. Al is het materiaal, dat in dit proefschrift verwerkt is niet groot, het is tenminste volledig, d.w.z. alle beschikbare kwaadaardige gezwellen, die met zekerheid van de bijnier konden worden afgeleid, zijn erin vermeld. Hieruit is gebleken, dat, behalve de carcinomen en neuroblastomen, nog andere maligne gezwellen van de bijnier voorkomen, die wij dus voorloopig in een rommelgroep, Sammelbüchse volgens Landau, moeten onderbrengen. Deze gezwellen zien er uit als rondcellen-sarcomen en er is dus geen bezwaar hen voorloopig sarcomen te noemen. Het is alleen maar jammer, dat men niet kan aantoonen, dat zij in werkelijkheid sarcomen zijn, dus b.v. van bindweefsel uitgaan. Kenmerkende eigenschappen, die als richtsnoer bij de bestudeering van de literatuur zouden kunnen dienen, werden in deze beide gevallen niet gevonden.

In de literatuur zijn verder een aantal dubbelzijdige melanosarcomen van de bijnier bij volwassen personen beschreven. Meestal zijn dit vrij groote symmetrische gezwellen en bestaan talrijke kleinere melanosarcomen in verschillende organen. In een deel van deze gevallen is de primaire natuur zeer twijfelachtig, met name is de vraag of deze gezwellen niet van de huid of van het oog uitgegaan kunnen zijn. Marchand deelde mede, dat in het geval, dat door Reinhardt als melanoom

van de bijnier beschreven is, later nog retrobulbaire melanotische tumoren gevonden werden. In de gevallen van Davidsohn en Schmidt bestonden melanosarcomen van de huid, die als uitgangspunt zeker in aanmerking komen.

Alleen in de door Goldzieher en Maclachlan beschreven gevallen zijn oogen en huid als primaire localisatie van het melanosarcoom vrijwel uitgesloten. Toch zijn Schmorl en Ribbert nog niet overtuigd, dat melanosarcomen in de bijnier kunnen ontstaan Het is dan ook wel heel vreemd, dat deze gezwellen altijd dubbelzijdig zouden voorkomen. Het eenige sterke argument voor de opvatting, dat deze gezwellen van de bijnier zouden kunnen uitgaan, vindt men in het geval van Tuczek.

Tuczek beschrijft bij een 47-jarige vrouw twee goedaardige kippenei-groote melanomen in de beide bijnieren, zonder metastasen. Deze gezwellen moet men dus wel van de bijnier afleiden en wel is het waarschijnlijk, dat zij zijn ontstaan uit gepigmenteerde gangliëncellen.

Toch neme men voorloopig tegenover deze gezwellen een ietwat sceptische houding aan.

LIPOMEN.

Eigen geval G.

Lipoma glandulae suprarenalis dextrae.

Patiente, een gehuwde vrouw van 50 jaar, uit Zeeland, wordt 19 October 1921 op de afdeeling van Professor Burger opgenomen (H. M. 284).

Samenvatting der ziektegeschiedenis. Er bestaat een tumorachtige zwelling van de linker concha, die 5 maanden voor den dood symptomen van neusverstopping heeft gegeven. Er is stinkend secreet. Een stukje van neusbodem en concha worden microscopisch onderzocht, zonder resultaat. Later ontwikkelt zich een diphtheritisch ulcus van het palatum, dat perforeert.

De *diagnose* wordt gesteld op *lues III palati?* hoewel een tumor niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Patient overlijdt 27 November 1921, vermoedelijk tengevolge van secundair infectie

Bij de *obductie* (No. 6497) wordt met waarschijnlijkheid een carcinoma van het antrum Highmori aangenomen. Bovendien wordt een groot lipoma van de rechter bijnier aangetroffen. In de linker bijnier bestaat een haardje, dat als myeloideweefsel wordt opgevat. Bij het microscopisch onderzoek worden in de capillairen van lever en milt, enkele beenmergelementen aangetroffen.

Museumpraeparaat No. 1150 b.

Rechter nier en bijniertumor. Fig. 17.

De rechter nier is door een er boven gelegen tumor sterk vervormd, n.l. in het bovenste gedeelte verbreed en schuin platgedrukt, zoodat het hoogste punt zich aan de achtervlakte bevindt.

De *tumor* heeft eivorm met vlakken onderkant en is 12.5 c.M. lang, 7.8 c.M. breed en 5.7 c.M. dik. De tumor is met een dunne, doorzichtige kapsel bedekt en is van de nier bovendien door los bindweefsel gescheiden. Het oppervlak is vrijwel glad, de consistentie is week, er is pseudofluctuatie. Er begeven zich geen groote vaten naar den tumor.

De doorsnee is glad, vertoont in den top een plat, 2 c.M. hoog gedeelte dat door een bindweefselkapsel van de rest is gescheiden. Hier is de kleur overwegend vaalbruin, met bleekgele partijen. De rest van den tumor is gelijkmatig van bouw, ziet er uit als vetweefsel, is bleekgeel van kleur met hier en daar een bruin vlekje.

De *nier* is met de kapsel bedekt, vertoont uitwendig behalve de beschreven vormverandering geen bijzonderheden, evenmin de nierarterie, -vene en ureter. Op doorsnee is de teekening fraai, de kleur is normaal behoudens de iets gele tint van de schors. De glomeruli zijn als donkere puntjes zichtbaar. De vaten zijn op doorsnee normaal, het nierbekken eveneens. Het subpelvaire vet is goed ontwikkeld.

De afmetingen van de nier bedragen 9.6 x 6.5 x 3.6 c.M.

Microscopie.

Tumor van rechter bijnier. Fig. 18.

Een coupe, midden achter uit den tumor genomen, blijkt onder de kapsel een flinke laag bijnierweefsel getroffen te hebben, die aan beide einden van de coupe dwars is afgesneden. Hier bestaat de bijnier uit een smalle laag zona glomerulosa. Naar het midden toe wordt de strook schorsweefsel hoe langer hoe breeder en ziet men de zona fasciculata en reticularis optreden. Een smalle band schorsweefsel, voornamelijk zona reticularis wordt naar de tumorzijde afgesplitst door het bijniermerg, dat over een lengte van 6 m.M. in deze coupe gezien wordt. De buitenste schorslaag vormt hieroverheen een schuin gerichte uitpuiling. De elementen van de bijnier zien er hier normaal uit en zijn niet platgedrukt. De zona pigmentosa van de schors is op de gewone plaats aanwezig. In talrijke andere coupes, op verschillende plaatsen uitgenomen, vindt men steeds een laagje bijnierschors onder de kapsel; merg wordt hier nergens gezien. De tumor is dus door bijnierschors omgeven en is waarschijnlijk ook in de schors

ontstaan. Er wordt veel meer bijnierschors aangetroffen langs den rand van den tumor dan in een normale bijnier aanwezig is. Nergens is deze schors platgedrukt en het is dus aannemelijk, dat deze tumor in een vroeg ontwikkelingsstadium van de bijnier reeds bestaan heeft. De kapsel is nogal dik en bevat op verschillende plaatsen glad spierweefsel.

Zooals macroscopisch reeds vermoed werd, hebben wij te maken met een *lipoma:* vetcellen vormen het hoofdbestanddeel van den tumor. Zij doen zich geheel voor als gewone vetcellen elders in het lichaam: men ziet groote vacuolen met een smallen rand, waarin de kernen, vaak fraaie blaasjeskernen, zijn gelegen. Met Soedan kleurt zich het vet in deze vacuolen fraai; het blijkt dubbelbrekende naaldvormige kristallen te bevatten. Deze vetcellen grenzen grootendeels direct aan de omgevende bijnierschors, gedeeltelijk zijn zij door een band van bindweefsel en glad spierweefsel er van gescheiden. Hier en daar in het lipoom bevindt zich verder een klein groepje schorscellen.

Er zijn een matig aantal bloedvaatjes.

Tusschen deze vetcellen bevindt zich op vele plaatsen vrij bloed, ook wel een fijn fibrinenet, hier en daar ook bindweefsel. In het vrije bloed, tusschen de vetcellen en in het fibrinenet zijn verspreid en in wisselende dichtheid allerlei cellen gelegen. Overwegend in aantal zijn phagocyteerende zwerfcellen. Zij hebben een ronde donkere kern, zoo groot als een lymphocytenkern en een groot, rose protoplasma. Vaak bevatten zij vacuolen en korrels bruin pigment, dat ijzerreactie geeft. Ook in het bindweefsel treft men dit pigment aan. Verder vindt men lymphocyten en plasmacellen, minder vaak leucocyten tusschen de vetcellen gelegen. Plaatselijk tot formeele infiltraten samengedrongen, meestal dicht onder de bijnierschors zijn, tenslotte polymorphe cellen, die men eigenlijk alleen met beenmergelementen kan vergelijken. Veel van deze cellen hebben een lichte kern met ongeveer 2—3 maal de afmetingen van een lymphocytenkern en een vaalgrijs tot bleekrose protoplasma, wellicht zijn dit myelocyten. Daartusschen bevinden zich enkele veel grootere cellen met een of meer grillige kernen, die men wel megakaryocyten moet noemen. Tenslotte ziet men jonge leucocyten, eosinophiele cellen en normoblasten.

Enkele van de bovenbeschreven cellen bevinden zich ook

in de bloedvaten van bijniermerg en schors en in het bindweefsel buiten de kapsel.

Bespreking.

Het proces, dat zich bij deze 50-jarige vrouw in de linker neusholte heeft afgespeeld, is ondanks uitvoerig microscopisch onderzoek niet duidelijk geworden en het blijft de vraag, of het verband houdt met de gevonden afwijkingen in de bijnieren. Klinisch is aan lues en aan tumor gedacht; het anatomisch beeld is met geen van beide goed te vereenigen. Daarnaast bestaat de mogelijkheid, dat de zwelling van de concha door myeloïdweefsel werd veroorzaakt.

De rechter bijnier bevat een twee-vuistgroot lipoma, een goedaardig gezwel van vetweefsel, dat omgeven is door een schorslaag van wisselende dikte, waarin zich op een plaats het bijniermerg bevindt.

Aldus is er een belangrijk te veel aan schorsweefsel en is het waarschijnlijk, dat het lipoma in een vroeg ontwikkelingsstadium in de bijnierschors ontstaan is.

Er is bloeding in het lipoma en plaatselijk myeloïde metaplasie van het vetweefsel. Infiltraten van myeloïde cellen worden in de linker bijnier, in mindere mate in de lever en nier aangetroffen. Het is niet wel mogelijk de gevonden afwijkingen tot één ziektebeeld te vereenigen, temeer omdat de toestand van het bloed en van het beenmerg niet bekend is. In ieder geval hebben we te maken met een lipoma van de rechter bijnier, vermoedelijk een embryonale misvorming.

LITERATUUR.

Het lipoma van de bijnier is, evenals een lipoma elders, een goedaardig gezwel van vetcellen. Het is gemakkelijk te onderscheiden van een sterk vervet adenoma van de bijnierschors, dat vroeger ook wel met den naam lipoma werd bestempeld. Met de oudere literatuur is daarom eenige voorzichtigheid noodig.

Het lipoma van de bijnier is een zeldzaam gezwel, dat tot nu toe alleen in de schors werd waargenomen.

Brüchanow (1899) beschreef bij een vrouw van 67 jaar, die aan een croupeuze pneumonie was overleden, in de

schors van de linker bijnier een discusvormig knobbeltje (20 : 4 m.M.), dat uit vetweefsel is opgebouwd.

Marchetti (1904) vond bij een man, die aan een hersenbloeding was gestorven een rond lipoom, met een doorsnee van 1 c.M. in de rechter bijnierschors.

Weissenfeld (1922) vermeldt een lipoom van de bijnierschors ter grootte van een bepaald microscopisch gezichtsveld.

Beenmergweefsel in de bijnier is eveneens slechts zelden waargenomen.

Gierke (1905) vond in de bijnierschors een beenmerghaardje van 24 : 12.5 m.M. en bovendien in beide bijnieren verspreid vetcellen.

Volgens hem zouden vetcellen vrij vaak in de bijnier gevonden worden, door de meeste schrijvers wordt dit echter betwijfeld. Gierke houdt zijn tumortje voor een goedaardig gezwel, door Schulze wordt het opgevat als een haardje van compensatoire bloedvorming. Gierke herinnert zich een dergelijk geval gezien te hebben in het instituut van Arnold.

Mieremet (1919) beschrijft bij een 53-jarigen arbeider, die aan carcinoma oesophagi is overleden, in de linker bijnierschors een rond knobbeltje van ongeveer 1.5 c.M. diameter, dat uit beenmergweefsel is opgebouwd. Hij wijst er op, dat dergelijke haardjes, die in alle opzichten gelijken op rood beenmerg, niet voorkomen bij leukaemiën of anaemiën en neemt aan, dat hij met een aangeboren heterotopie van beenmergweefsel te maken heeft.

Het geval van Suzuki (1910), dat boven reeds besproken werd, bladzijde 102, is met groote waarschijnlijkheid hier onder te brengen. Bij een 82-jarige vrouw, aan pneumonia lobularis overleden, bestaat in de schors van de rechter bijnier een 1 c.M. groote knobbel, opgebouwd uit vetcellen met bloeding, kleine cellen, die op lymphocyten gelijken, groote cellen, die op myelocyten gelijken en enkele reuzencellen. Dit lijkt toch meer op beenmergweefsel dan op een „Tumor aus Sympathikusbildungszellen und Fettgewebe".

Men zou misschien ons geval, waarin het lipoma, in sommige gedeelten, gelijkenis met beenmergweefsel vertoont, kunnen aanvoeren om een verband tusschen deze gezwelletjes van beenmergweefsel en de lipomen aannemelijk te maken.

Letulle (1912), beschrijft een *adeno-angio-lipoma* van de bijnier. Het klinisch verhaal is van Auvray afkomstig. Een 72-jarige vrouwelijke pseudohermaphrodiet overlijdt aan een chronische ileus, veroorzaakt door een groot fibromyoma uteri en een gezwel van de linker bijnier. Operatie wordt geweigerd. De bijniertumor is een kokosnoot-gezwel, waaraan de misvormde, grootendeels adenomateuze bijnier bevestigd is. In deze bijnier vindt men hoopjes lymphocyten en onregelmatige gladde spiervezels. De eigenlijke tumor is een angiolipoma, men vindt er vetcellen, dunwandige vaten met roode bloedlichaampjes, lymphocyten, leucocyten, enkele reuzencellen, hier en daar losse schorscellen en op sommige plaatsen vrij groote cellen met een rose plasma, die hij voor indifferente mesenchymcellen houdt, die niet uitgegroeid zijn tot bijnierschorscellen, zooals zij behoorden te doen. Deze tumor is dus een dysembryoplasie, een embryonale misvorming. De andere bijnier is hypertrophisch. Met eenig voorbehoud kan misschien ook de tumor, die Luksch, (1916) als *haemangio-endotheliома* beschrijft hier worden ondergebracht. Het is een kippenei-groot goedaardig gezwel van de rechter bijnier bij een 60-jarige vrouw met gangraena cruris en lobulaire pneumonie. Wat van de rechter bijnier over is zou alleen merg zijn. Hoewel vetweefsel niet vermeldt wordt, maken figuur 8 en de macroscopische beschrijving, het voorkomen van vetcellen wel waarschijnlijk.

Dat ons eigen geval tot deze groep van gezwellen is te rekenen is duidelijk, toch geeft het voorkomen van myeloïde elementen in de lever en nier aanleiding te overwegen of men het niet kan opvatten als lipoma, waarin bloedvorming is opgetreden.

In ieder geval is het lipoma van de bijnier een aangeboren misvorming. De groote zeldzaamheid van deze gezwelsoort en de moeilijkheden bij de verklaring zijn aanleiding geweest, bij wijze van uitzondering, dit goedaardige gezwel uitvoerig te beschrijven.

Een nauwkeurig onderzoek van alle organen zal in volgende gevallen van lipoma glandulae suprarenalis noodig zijn.

Samenvatting en bespreking der klinische verschijnselen.

Een volledige beschrijving te geven, van de klinische verschijnselen, die bij kwaadaardige gezwellen van de bijnier kunnen voorkomen, is voorloopig niet goed mogelijk. Het aantal waarnemingen is in het algemeen te gering, zoodat de invloed van enkele gevallen op de slotsom te groot zou zijn. Bovendien is in de meeste klinische studiën niet veel aandacht besteed aan den aard van het gezwel en omgekeerd vindt men, van de anatomisch uitvoerig onderzochte gevallen, slechts zelden een goede klinische beschrijving. Wij zullen ons dus voorloopig beperken tot de bespreking van enkele belangrijke verschijnselen en voor verdere bijzonderheden naar de casuistische mededeelingen verwijzen.

Wanneer een bijniertumor een zekere grootte bereikt, is hij soms boven de naar onder verplaatste nier als een aparte tumor te voelen. Wordt hij grooter, dan kan de tumor de nier omgrijpen zooals de hand een sinaasappel pakt, of de nier plat drukken, zoodat deze niet meer afzonderlijk is te voelen. Vaak zal de tumor dan voor een niertumor gehouden worden. Ook andere gezwellen, die in de onmiddellijke omgeving van de bijnier ontstaan zijn, zullen meestal op zich zelf niet van bijniertumoren te onderscheiden zijn. Met groote levers of milten behoeft een bijniertumor echter in het algemeen niet verward te worden. Zal men dus in enkele gevallen bij de palpatie met waarschijnlijkheid de diagnose: bijniertumor kunnen maken, vaak zal men zich tevreden moeten stellen met het constateeren van een gezwel in de nierstreek. Toch zal men dan nog in vele gevallen den bijniertumor kunnen herkennen aan de nader te bespreken algemeene verschijnselen, die bij de verschillende vormen van bijniertumoren kunnen voorkomen en bij andere

gezwellen van de nierstreek niet bekend zijn. Van niergezwellen onderscheiden bijniergezwellen zich bovendien, doordat bloedwateren, een van de hoofdsymptomen van maligne niertumoren, slechts zelden bij bijniertumoren werd waargenomen.

In hoofdzaak zijn er drie verschillende vormen van kwaadaardige bijniergezwellen bekend, de carcinomen, uitgaand van de schors, de neuroblastomen, uitgaand van het merg en de sarcomen, waarschijnlijk van bindweefsel uitgaande. Anatomisch zijn deze drie gezwelvormen scherp te onderscheiden en ook de klinische verschijnselen moeten apart besproken worden.

De carcinomen of kwaadaardige schorsgezwellen zijn over het algemeen éénzijdige, groote, weeke, knobbelige gezwellen. Zij groeien zelden in de omgevende organen in, daarentegen vaak in de venen. Tumorthrombose van de vena cava inferior is dan ook lang niet zeldzaam en zelfs kan embolie in de longslagaderen voorkomen. Gewoonlijk worden uitgebreide metastasen gevonden, vooral in lever en longen.

De carcinomen zijn vaak uit aparte, afgekapselde knobbels opgebouwd, waarin uitgebreide vervetting, bloeding en necrose wordt waargenomen. Microscopisch vertoonen zij, in aard en rangschikking der cellen, een min of meer groote gelijkenis met de normale bijnierschors.

Bij kinderen geven zij meestal, bij volwassen vrouwen somtijds aanleiding tot het ontstaan van *hirsutisme*. Dit syndroom bestaat bij kinderen in het vroegtijdig optreden van een aantal puberteits-verschijnselen, o.a. van de beharing. Bij meisjes kunnen zich bovendien manlijke secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen, waarvan baardgroei wel het meest opvallende verschijnsel is. Bij volwassen vrouwen kunnen eveneens manlijke secundaire geslachtskenmerken ontstaan, die dan door een vroegtijdige menopauze begeleid worden.

Gevallen van *vroegtijdige lichamelijke ontwikkeling* hebben van oudsher zeer de aandacht getrokken. Uitvoerige studies over dit merkwaardige verschijnsel geven Guthrie en Emery en Neurath. Het jongste geval is misschien dit, waarover in het Handelsblad van 16 Mei 1924 bericht werd:

„Te Moscou is de vrouw van een bekend arts uit Wladiwostok met haar kind aangekomen, een jongen van ± vijf jaar, die volkomen het uiterlijk van een volwassen man heeft. De jongen is als een normaal kind geboren, maar ontwikkelde

zich buitengewoon snel en heeft nu een vollen baard, een snor, en een diepe basstem. Zijn spieren zijn zoo sterk ontwikkeld, dat de meeste volwassenen hem niet aan kunnen. In geestelijk opzicht is hij nog een gewoon kind. Zijn bewegingen zijn onzeker, evenals dit bij alle kinderen van zijn leeftijd het geval is. Ook zijn grillen, wenschen en smaken bevinden zich in volkomen overeenstemming met zijn leeftijd."

Voor een dergelijke vroegtijdige ontwikkeling zijn in het algemeen verschillende oorzaken gevonden:

1e. een schorsgezwel van de bijnier;

2e. een gezwel van de pijnappelklier;

3e. een gezwel van de kiemklieren;

4e. geen duidelijke oorzaak. Deze gevallen kan men opvatten als een gril van de natuur, misschien ook als atavisme.

Bij de differentieeldiagnose van de eerste drie afwijkingen zullen de plaatselijke verschijnselen van de tumoren op den voorgrond gesteld moeten worden. Verder is van belang, dat schorsgezwellen van de bijnier veel vaker bij meisjes dan bij jongens als oorzaak van vroegrijpheid zijn gevonden en gezweller van de epiphyse uitsluitend bij jongens.

Zoowel in een geval van testistumor als in een geval van ovariaaltumor gingen de verschijnselen terug na exstirpatie van den tumor.

Bij de gezwellen van de kiemklieren is dus de inwendige afscheiding van het gezwel de oorzaak van de vroegrijpheid. Hetzelfde is aannemelijk voor de bijnierschorsgezwellen, want dergelijke verschijnselen zijn niet bij andere gezwellen van de bijnier waargenomen. Wat de epiphyse betreft, hier kunnen geheel verschillende gezwelsoorten tot vroegrijpheid aanleiding geven en het is dus waarschijnlijk, dat hier de vroegtijdige ontwikkeling als uitval-verschijnsel moet worden opgevat.

De experimenteele physiologie geeft aan deze beschouwingen steun.

Over de gevolgen van castratie zullen wij niet uitweiden. In het algemeen bestaan zij in het niet optreden of verdwijnen der secundaire geslachtskenmerken. (Tandler en Gross).

Foa (1912), exstirpeerde de epiphyse bij 63 hoenders. Van de 15 dieren, die in leven bleven, vertoonden de hanen, 8—10 maanden na de operatie, een sterke hypertrophie van testikels en kam, terwijl bij de kippen geen verandering was

waar te nemen. Interessant is, dat ook hier de verschijnselen uitsluitend bij manlijke individuen optraden.

Exstirpatie van de bijnieren heeft, zooals men weet, den dood tengevolge. Honden, katten en caviae, waarbij zelden accessoire bijnieren voorkomen, sterven spoedig na de operatie, zoodat er geen tijd is voor het ontstaan van uitgebreide consecutieve veranderingen. Dieren, waarbij geregeld accessoire bijnieren voorkomen, zooals ratten en konijnen kunnen bijnier-exstirpatie geruimen tijd overleven, oudere dieren kunnen zich zelfs herstellen. Daarom koos Novak (1914) de witte rat als proefdier om den invloed van bijnier-exstirpatie op het genitaalapparaat te bestudeeren.

In groote proevenreeks vond hij, na bijnier-exstirpatie, bij onvolwassen mannelijke en vrouwelijke witte ratten een atrophie der testikels met remming der spermatogenese, resp. een atrophie der ovariën met gebrekkige rijpwording der follikels, en een atrophie der secundaire geslachtsdeelen, (prostaat, zaadblaasjes, uterus).

Leupold (1920) zag bij jonge katers na bijnierexstirpatie in meerdere tempi, degeneratie van de zaadepitheliën optreden, terwijl de cellen van Sertoli en Leydig er normaal uitzagen.

Hoskins en Hoskins (1916) stelden vast, dat bij jonge witte ratten, na het toedienen van bijnier per os, hypertrophie der testikels optrad.

Proeven over den invloed van de bijnieren op de extragenitale geslachtskenmerken zijn mij niet bekend. Ook is in de experimenteele physiologie niet gebleken, dat de schors in dezen het werkzame bestanddeel is. Voortzetting dezer onderzoekingen kan voor de behandeling van toestanden van gebrekkige ontwikkeling van het grootste belang zijn. Op grond van het bovenstaande is aannemelijk, dat de vroegrijpheid, die bij bijnierschorsgezwellen wordt waargenomen, veroorzaakt wordt door de inwendige afscheiding van het gezwel. Deze vroegtijdige ontwikkeling bij bijnierschorsgezwellen is te beschouwen als een onregelmatige pubertas praecox, waarbij sommige processen meer versneld worden dan andere. Zij komt veel vaker voor bij meisjes dan bij jongens. Bij andere patienten van het vrouwelijk geslacht is de menopauze vervroegd en treden manlijke secundaire geslachtskenmerken op, zooals baardgroei

en een diepe stem. Deze laatst genoemde verschijnselen, die men met den naam virilisme aangeeft, schijnen uitsluitend bij bijnierschorsgezwellen voor te komen.Ook voor deze verschijnselen is de inwendige afscheiding van het schorsgezwel verantwoordelijk, want twee maal verdwenen zij na exstirpatie van het gezwel. Tenslotte moet als uitzondering het geval van Mathias genoemd worden, waarin bij een man met een bijniertumor vrouwelijke secundaire geslachtskenmerken werden waargenomen. Het eenige verschijnsel, dat altijd voorkomt is een vroegtijdige of abnormale beharing en daarom noeme men het geheele syndroom met Apert hirsutisme.

Neuroblastomen van de bijnier zijn aangeboren kwaadaardige gezwellen van de embryonale sympathicuscellen, die zich tot het bijniermerg behooren te ontwikkelen. Zij komen uitsluitend bij kinderen voor, meestal bij jonge kinderen. Het zijn gezwellen van verschillende grootte, die nog al eens, althans in aanleg, dubbelzijdig voorkomen. Zij vertoonen in het algemeen weinig neiging tot infiltreerenden groei in de omgeving en bevatten aan hun rand vaak resten van bijnierschors. Uitgebreide bloedingen worden in neuroblastomen dikwijls aangetroffen. Microscopisch zijn zij gekenmerkt door de aanwezigheid van sympathogoniën, kleine, donkere, protoplasma-arme cellen, die vaak in typische rozetten zijn gerangschikt en waarvan de uitloopers, naakte zenuwvezels, zich met de methode van Bielschowsky kleuren.

De neuroblastomen worden onderscheiden in drie klinische typen: het type Pepper met levermetastasen; het type Hutchison met schedelmetastasen en een derde type, waarin de primaire tumor het belangrijkste verschijnsel is. Dit laatste type is betrekkelijk zeldzaam. Het type Pepper wordt in het algemeen bij jongere kinderen gevonden dan het type Hutchison, en vertoont een onrijper cel-type. De levermetastasen in het type Pepper ontstaan haematogeen, de schedelmetastasen in het type Hutchison lymphogeen.

Neuroblastomen, type Pepper. Door uitgebreide diffuse metastaseering in de lever onstaat een enorme, gelijkmatige leververgrooting zonder icterus, die het klinisch beeld geheel beheerscht. Soms wordt de levertumor reeds bij de geboorte waargenomen, meestal in de eerste vier levensmaanden. Zelden

komt dit type op later leeftijd voor; de oudste patient was 14 jaar.

De primaire tumor is vaak heel klein, bij oudere patienten echter nog al eens palpabel. Er kunnen oedemen van de onderste extremiteiten, ascites en venectasiën optreden. Door afklemming van de arteria lienalis is eens miltnecrose ontstaan.

Wanneer bij jonge kinderen een zoo geweldige, snel groeiende leververgrooting zonder icterus optreedt, is de diagnose neuroblastoma van de bijnier waarschijnlijk. Eenmaal zijn bij een neuroblastoma van de retroperitoneale gangliën metastasen van dit type voorgekomen. Dat andere gezwellen bij zulke jonge kinders een dergelijk beeld zouden veroorzaken, is mij niet bekend. Bij oudere kinderen zijn primaire levergezwellen waargenomen. De hypertrophie van de lever (de Bruin) komt voor de differentieel diagnose nauwelijks in aanmerking, levercysten evenmin.

Anders wordt het, wanneer de linker leverkwab of de primaire tumor, als deze linkszijdig is, voor de milt worden gehouden. Men kan dan denken aan lues, leukaemie, levercirrhose, anaemia splenica, anaemia pseudoleukaemica infantum, eventueel ook aan malaria of kala azar.

De meeste gevallen zullen echter voor de diagnose geen moeilijkheden opleveren.

Neuroblastomen type Hutchison. Hier zijn de schedelmetastasen het meest opvallende verschijnsel. Door ingroeien in de orbitae geven zij gewoonlijk aanleiding tot exophthalmus en bloeding in de oogleden, één- of beiderzijds. Vrij vaak is de primaire bijniertumor palpabel. Deze vorm van neuroblastoma wordt meestal bij kinderen na het eerste en vóór het vijfde jaar aangetroffen. Slechts eenmaal was een neuroblastoma van dit type buiten de bijnier gelocaliseerd, n.l. retroperitoneaal. Bloedingen in de oogleden, exophthalmus en builen op den schedel kunnen ook bij andere ziekten voorkomen, n.l.:

1e. *het chloroma*, dat door bloedonderzoek en anatomisch door de groene kleur der gezwellen is te herkennen;

2e. *de ziekte van Barlow*, waarvoor het succes van de therapie een belangrijk kenmerk is;

3e. zouden door *trauma* wellicht dergelijke afwijkingen kunnen ontstaan.

Ook bij andere gezwellen kunnen schedelmetastasen tot dit

beeld aanleiding geven, o.a. bij het glioma retinae, dat ook op jeugdigen leeftijd voorkomt. Hierbij bestaan intraoculaire symptomen. Thrombose van den sinus cavernosus kan exophthalmus en bloeding in de oogleden veroorzaken, echter geen builen op den schedel.

De derde klinische vorm, waarvan de *primaire tumor* het belangrijkste symptoom is, komt slechts zelden voor en geeft geen aanleiding tot verdere bespreking.

De derde groep, de groep der *sarcomen*, is een rommelgroep, waarin de kwaadaardige bijniergezwellen worden samengebracht, die niet in een van de beide andere groepen thuis zijn te brengen.

In geen van de in dit proefschrift vermelde gevallen is morbus Addisonii waargenomen. Ook bij metastatische gezwellen van de bijnier komt morbus Addisonii slechts zelden voor. Als aanhangsel werd de bespreking van een goedaardige gezwelsoort, het lipoma van de bijnier toegevoegd.

Om eenige voorstelling te geven van de frequentie der bijniergezwellen, zij vermeld, dat de carcinomen A. en B., het neuroblastoma C., het sarcoma E. en het lipoma G. gevonden werden onder 7000 obducties. Hiervan betreffen 1038 kinderen tot en met 10 jaar, 3470 mannen boven 10 jaar en 2357 vrouwen boven 10 jaar. Van 135 obducties was de leeftijd niet vermeld. Het neuroblastoma D. en het sarcoma F. zijn van elders afkomstig.

Het aantal der in de literatuur ter dege bestudeerde bijniergezwellen is betrekkelijk klein. De bovenstaande gevolgtrekkingen dragen dus in het algemeen een voorloopig karakter, en behooren door verder onderzoek van nieuwe gevallen te worden gestaafd.

Zeker is echter wel, dat men soms in de gelegenheid zal zijn, ook al is de primaire tumor niet palpabel, door het klinisch onderzoek niet alleen de gezwelvorming in de bijnier te localiseeren, maar zelfs den aard van dezen bijniertumor te herkennen.

LITERATUUROPGAVE.

Adams, Trans. Path. Soc. London, 1905, LVI.

Affleck and Leith, Edinb. Med. Journ., 1900, VIII, 221

Aisenstein, In. Diss., Zürich, 1905.

Alezais et Peyron, C. R. Soc. de Biol., 1907, LXII, 551

Alezais et Peyron, bij *Peyron.*

Amberg, Arch. of Pediatrics, 1904, XXI, 582

Ambrozic und *Baar,* Zeitschr. f. Kinderh., 1921, XXVII, 135.

Apert, Presse médicale, 1911, 865.

Asch, Berl. Kl. Woch., 1921, 39.

Auvray, Rev. de Gynéc. et de Chir. abd. 1912, XVII, 353.

Barnard, Trans. Clin. Soc. London, 1904, XXXVII, 216.

Barnewitz, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1922, XXVI 317.

Hijmans van den Bergh, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1915, II, 2217.

Berner, Ziegler's Beiträge, 1922, LXX, 203

de Besche, Norsk. Mag. f. Laegevidenskab, 1907 981.

Bevern and *Romkild,* bij *Linser.*

Birch Hirschfeld bij *Kaufmann.*

Bittorf, Berl. Kl. Woch., 1919, 776.

Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren, Je na, 1908.

Boehm, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1919,XXII 20.

Bortz, Arch. f. Gynaek., 1909, LXXXVIII 444.

Brin, Thèse de Paris, 1892.
van den Broek, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1919, II 1625.
Broman, Norm. u. abn. Entw. d. Menschen Wiesbaden, 1911, 413.
Brossok, Beiträge z. Klin. Med., 1911, 74
Bruck, Jahrb. f. Kinderheilk., 1905, LXII 84.
Brueckanow, Zeitschr. f. Heilk., 1899, XX, 39.
de Bruin, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1920, II, 851.
de Bruin, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1924, I, 2419.
Bulloch and *Sequeira*, Trans. Path. Soc. London, 1905, LVI, 189.
Caillé, bij *Frew*.
Carnot c. s., Arch. de Méd. Exp., 1914, XXVI, 422
Carriére et *Déléarde*, Arch. de Méd. Exp., 1900, XII, 28.
Carter, Am. Journ. Dis. Child., 1921, XXII, 244.
Mc. Carty, Berl. Kl. Woch., 1905, Ewald Nummer, 115.
Cautley, Br Journ. Child. Dis., 1919, XVI, 144.
Chaffey, Trans. Path. Soc. London, 1885, XXXVI, 415.
Claude, Encéphale, 1921, XVI, 491.
Codman, bij *Graves*.
Cohn, Berl. kl. Woch., 1894, 266.
Collinet, Bull. Soc. An. Paris, 1892, LXVII, 325.
Cooke, bij *Linser*.
Dalton, Trans. Path. Soc. London, 1885, XXXVI, 247.
Davidsohn, Verh. Deut. Path. Ges., 1909, XIII, 287.
Dickinson, bij *Bulloch*.
Dobbertin, Ziegler's Beiträge, 1900, XXVIII.
Earle and *Weaver*, J. Am. Med. Ass., 1894, XXIII, 980.

Eberth, bij *Frew*.
Elliott, bij *Goormaghtigh*.
Ewing, Neoplastic, Diseases, Philadelphia, 1919.
Falta, in *Mohr* und *Staehelin*, Handbuch, 1912, IV, 424.
Fischer, Münch. Med. Woch., 1911, 2244.
von Fischer, Frankf. Zeitschr. f. Path., XXVII, 263.
Foa, bij *Boehm*.
Fox, Trans. Path. Soc., London, 1885, XXXVI, 460.
French, bij *Glynn*.
Frew, Quart. Journ. of Med., 1911, IV, 123.
Gade, bij *Frew*.
Gallais, Thèse de Paris, 1912.
Gerber, Wien Med. Woch., 1904, 2113.
Gerlach und *Gerlach*, Ziegler's Beiträge, LX, 393.
Gierke, bij *Mieremet*.
Glomset, Arch. of Int. Med., 1915, XV, 341.
Glynn, Quart. Journ. of Med., 1912, V, 157.
Glynn and *Hewetson*, Journ. Path. and Bact., 1914, XVIII,
Goldschwend, Prag. Med. Woch., 1910.
Goldzieher, Verh. Deut. Path. Ges., 1913, XII, 213.
Goormaghtigh, Thèse de Gand, 1922.
Graves, Gynecology, IInd ed., Philadelphia, 1921, 88.
Grawitz, o.a. bij *Kaufmann*.
Guinon et *Byon*, bij *Gallais*.
Guthrie and *Emery*, Trans. Clin. Soc. London, 1907, XL, 175.
Harbitz, Arch. Int. Med., 1915, XVI, 312.
Heaton, Trans. Path. Soc. London, 1898, XLIX.
Hecht, Wien. Med. Woch., 533, I, 22.
Hertz und *Secher*, Jahrb. f. Kinderheilk., 1918, LXXXVII, 367.
Herxheimer, Ziegler's Beiträge, 1914, LVII, 112.
Hoag, Am Journ. Dis. Child., 1923, XXV, 440.
Hoskins and *Hoskins*, Arch. Int. Med., 1916.

Hutchison, Quart. Journ. Med., 1907, I, 33.
Ipsen, Ziegler's Beiträge, 1912, LIV, 233.
Jakobsthal, Verh. Deut. Path. Ges., 1909, 343.
Jump c.s., Am. Journ. Med. Scienc, 1914, N. S. CXLVII, 568.
Kaufmann, Spez. Path. Anat., 9de Aufl., Berlin, 1922.
Keyser and *Walters*, Journ. Am. Med. Ass., 1924, LXXXII, 87.
Kohler, In. Diss., Heidelberg, 1914.
Kolde, Arch. f. Gynaek., 1913, IC, 272.
Krabbe, bij *Hoag*.
Kretz, Lubarsch Ostertag Ergebn., 1902, VIII, Abt. II, 532.
Küster, Virchow's Archiv, 1905, CLXXX, 117.
Landau, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1912, XI 26.
Landau, Die Nebennierenrinde, JENA, 1915.
Lapointe et *Lecène*, Arch. de Med. Exp., 1907, XIX, 69
Lauche, Klin. Woch., 1922, I, 1233.
Lazarus, bij *Frew*.
Lecène et *Wolfrom*, Cancers du Rein, Paris, 1923.
Lehmann, Journ. of Med. Res., 1917, XXXVI 309.
Lett, bij *Guthrie* and *Emery*.
Letulle, bij *Auvray*.
Leupold, Bez. zw. Nebenn. u. Männl. Keimdr Jena, 1920.
Linser, Brun's Beiträge, 1903, XXXVII, 282
Lucien et *Parisot*, Glandes surrénales, Paris, 1913.
Luksch, Ziegler's Beiträge, 1916, LXII, 204
Maclachlan, Journ. of Med. Res., 1915, XXXIII 93.
Manasse, Virchow's Archiv, 1896, CXLV, 113
Mann, bij *Frew*.
Marchand, Int. Beitr. z. wiss. Med., Festschr. f. Virchow, 1891, I, 569.
Marchand, Festschr. f. Rindfleisch, 1907.
Marchand bij *Davidsohn*.

Marchetti, Virchow's Archiv, 1904, CLXXVII, 227.

Martius, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1913, XII, 443.

Mathias, Virchow's Archiv, 1922, CCXXXVI, 446.

Mauclaire, Bull. et Mém. Soc. Chir. Paris, 1920, XLVI, 796.

Merkel, Handb. d. allg. Path. u. d. Path. Anat. des Kindesalters, Brüning u. Schwalbe, 1912.

Mieremet, Zentr. Bl. f. Allg. Path. u. Path. Anat. 1919, XXX, 403.

Miller, bij *Glynn.*

Neurath, Erg d. Inn. Med. u. Kinderh., 1909, IV, 46.

Novak, Arch. f. Gynaek., 1914, CI, 36.

Ogden and *Mathews,* Br. Journ. Child. Dis., 1906, III, 394.

Ogle, bij *Bulloch.*

Orth, bij *Bulloch.*

Orth, bij *Ewing.*

Pel, De Ziekten der Lever, 3e druk, Haarlem, 1918, 301 en 304.

Pepper, Am. Journ. Med. Scienc., 1901, CXXI, 287.

Peyron, Thèse de Paris, 1917.

Philipp, In. Diss., München, 1907.

Pick, Berl. Kl. Woch., 1912, 16.

Pilliet, Bull. Soc. An. Paris, 1888, LXIII, 716.

Pitt, Trans. Path. Soc. London, 1898, XLIX, 143.

Prym, Frankf. Zeitschr. f. Path. 1913, XIV, 409.

Ribbert, Geschwulstlehre, IIde Aufl., Bonn, 1914.

Richards, Guy's Hosp. Rep., 1905, LIX, 217.

Ritchie, bij *Bulloch.*

Ritchie ant *Bruce*, Edinb. Med. Journ., 1890, XXXVI.
Robertson, Virchow's Archiv, 1915, CXX, 147.
Rolleston and *Marks*, Am. Journ. Med. Scienc., 1898, CXVI, 383.
Rosenfeld, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1913, XIV, 151.
de Ruyter, Langenbeck's Archiv, 1890, XL, 98.
Sachs, Arch. f. Kinderh., 1924, LXXIV, 151.
Scheidemandel, In. Diss. Erlangen, 1903.
Schiff, Jahrb. f. Kinderh., 1918, LXXXIII, 519.
Schilder, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1909, III, 317.
Schmidt, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1912, IX, 400.
Schmorl, bij *Goldzieher*.
Seefelder, Arch. f. Augenheilk. 1923, XCII, 7.
Stevens, Journ. Am. Med. Ass., 1923, LXXX, 171.
Suzuki, Berl. Kl. Woch., 1910, 1623.
Tandler u. *Gross*, Biol. Grundl. d. Sek. Geschl. Char. Berlin, 1913.
Targett, Trans. Path. Soc. London, 1896, XLVII.
Theodosieff, bij *Kolde*.
Thornton, Trans. Clin. Soc. London, 1890, XXIII, 150.
Tilesius, bij *Linser*.
Tileston and *Wolbach*, Am. Journ. Med. Scienc., 1908, CXXV, 871.
Tuczek, Ziegler's Beiträge, 1914, LVIII, 250.
Virchow, bij *Küster*.
de Vries, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1919, I, 1076.
Wahl, Journ. Med. Res., 1914, XXX, 205.
Walker, bij *Glynn*.
Weber, Br. Journ. of Child. Dis., 1920, XVII, 133.
Weissenfeld, Ziegler's Beiträge, 1922, LXX, 516.

Wesselink, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1922, II, 2250.
Wessely, Arch. f. Augenheilk., 1919, LXXXV, 57.
Wiesel, Virchow's Archiv, 1905, CLXXX, 553.
Wilke, Jahrb. f. Kinderheilk., 1909, LXX, 209.
Wilson, Ann. of Surgery, 1913, LVII, 529.
Winkler, Die Gewächslinge der Nebennieren, Jena, 1909.
Wolbach and *Morse*, Am. Journ. Dis. Child., 1918, XVI, 63.
Wright, Journ. of Exp. Med., 1910, XII, 556.

ADDENDA.

Te laat om in het verband van dit proefschrift op te nemen, vond ik de volgende mededeelingen.

Schorsgezwellen van de bijnier met hirsutisme (ad tabel II, blz. 53).

Tschernobrow. In. Diss., Zürich, 1919. Jongen van 11 jaar, die er uit ziet alsof hij 17 was. Op zijn 8ste jaar sloeg de stem om en trad sterke beharing op van de mons pubis. De testes zijn niet abnormaal groot. Patient is zeer cyanotisch en kortademig. Er is veel ascites en slechts weinig oedeem van de beenen. Exitus enkele dagen na de opname.

Bij obductie wordt een groot knobbelig gezwel van de rechter bijnier gevonden, afmetingen 16 : 12 : 8 c.M. en een gezwelthrombose van de vena cava inferior, die vanaf 5 c.M. boven de inmondingsplaats van de niervenen tot in den rechter boezem reikt.

Op grond van het microscopisch onderzoek en in verband met de overige gevallen is aannemelijk, dat deze tumor moet worden opgevat als een carcinoma, uitgaande van de bijnierschors.

Collet, Am. Journ. Dis. Child., 1924, XXVII, 204. Meisje van 1½ jaar. Zij is zeer dik, de huid is hard en vertoont beharing in het gelaat en vrouwelijke haargroei aan de mons veneris. Patientje is levendig. De clitoris is groot. De stem is diep en ruw. De Röntgen-foto van de pols komt overeen met die van een driejarig kind. Links is boven de nier een tumor te voelen.

Op haar 2de jaar wordt zij geopereerd. Een schorsgezwel van de linker bijnier, ter grootte van 3.3 : 2.5 : 2.2 c.M., wordt verwijderd.

Twee jaar na de operatie ziet het kind er goed uit. De groeiafwijkingen zijn veel verbeterd. Er is geen abnormale beharing.

Neuroblastomen van de bijnier, type Hutchison (ad tabel V, blz. 96).

Hedrich, In. Diss., Frankfurt, 1919. Meisje van 2 jaar. Boon-groot gezwel van de rechter bijnier met metastasen in de regionaire lymphklieren, lever, longen, schedelbeenderen, wervelkolom en ribben. Geen oogverschijnselen vermeld. Het microscopisch beeld is typisch, rozetten zijn aanwezig.

van Hasselt maakte mij opmerkzaam op het volgende geval.

Een meisje van 3½ jaar werd 1 Mei 1920 op de afdeeling voor inwendige ziekten van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis opgenomen.

Anamnese. Zij is drie maanden geleden, na een trauma, ziek geworden met sterke pijnlijkheid en bloeduitstorting in de oogkassen. Het hoofd zou den laatsten tijd in omvang zijn toegenomen.

Status praesens. Patiente is een bleek kind met een zeer groot hoofd, waarop uitgezette venen. In de boven-oogleden bevinden zich resten van bloedingen. De lever is twee vingers onder den ribbenboog palpabel. De milt reikt eveneens tot twee vingers onder den ribbenboog, doch is week en gemakkelijk weg te drukken (dit is vermoedelijk de bijniertumor).

Later ontstaan een aantal fluctueerende zwellingen op den schedel. Het kind wordt suf, braakt af en toe. Het haemoglobine-gehalte van het bloed is volgens Tallquist 35 %. Het aantal witte bloedlichaampjes bedraagt 12000. Differentieeltelling geen bijzonders.

Op 2 Juni is er oedeem van de beide nervi optici.

„ 9 Juni treedt parese op van de beenen.

„ 22 Juni wordt protrusio bulbi vermeld, vooral links. De algemeene toestand gaat achteruit, exitus 2 Juli 1920.

Klinische diagnose: Morbus Barlowi?

Bij de obductie No. 70, wordt een ruim vuist-groot kleinrondcelsarcoom van de linker bijnier gevonden met metastasen in het beenig schedeldak, de wervelkolom en de ribben.

Microscopische praeparaten van den primairen tumor vertoonen sympathogoniën, die hier en daar in rozetjes zijn gerangschikt en cellen, die overeenkomen met sympathoblasten.

Beschrijving der Afbeeldingen.

Hirsutisme.

Fig. 1. Jongen van 5 jaar. Geval Linser, tabel I No. 7, blz. 37.
Fig. 2. Jongen van 4 jaar. Geval Guthrie en Emery, tabel II No. 13, blz 54
Fig. 3. Meisje van 3 jaar. Geval Hijmans van den Bergh, tabel II No. 16, blz. 54.
Fig 4. Meisje van 17 jaar. Geval Bortz en Thumin, tabel III No. 3, blz. 57.
Fig. 5. Meisje van 12 jaar. Geval Guinon en Byon, blz. 56.
Fig. 6. Meisje van 19 jaar. Geval Gallais XII, tabel III No. 6, blz.58.

Neuroblastomen.

Fig. 7. Geval C, microscopie van bijniertumor, haemateïne eosine, blz. 71.
Fig. 8. Geval C, levermetastase, mus. 854 b, blz. 70 en tabel IV, No. 12, blz. 95.
Fig. 9. Geval D, microscopie van bijniertumor, Bielschowsky, blz 84.
Fig. 10 Geval D, microscopie van schedelmetastase, Bielschowsky, blz. 85.
Fig 11. Geval D, blz. 74 en tabel V, No. 10, blz. 96.
Fig. 12. Geval Weber, tabel V No. 6, blz. 96.
Fig 13 Geval Hutchison 2, tabel VII No. 9, blz. 98.
Fig. 14. Geval Hutchison 4, tabel VII No. 11, blz. 98.
Fig 15. Geval Frew 2, tabel VII No. 19, blz. 98.
Fig. 16. Geval Tileston en Wolbach, tabel V No. 1, blz. 96.

Lipomen.

Fig. 17 Geval G, bijnierlipoom en nier, blz. 119.
Fig. 18. Geval G, microscopie van bijnierlipoom, blz. 120.

Fig. 1.
Geval van Linser.

Fig. 2.
Geval van Guthrie en Emery.

Fig. 3.
Geval van Hijmans van den Bergh.

Fig. 4.
Geval van Bortz en Thumin.

Fig. 5.
Geval van Guinon en Byon.

Fig. 6.
Geval XII van Gallais.

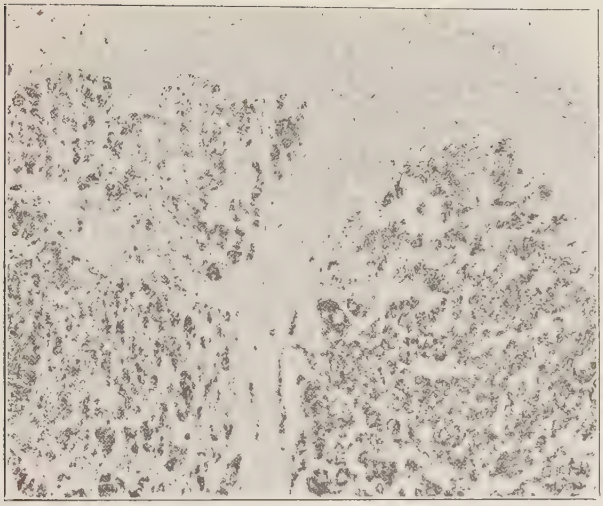


Fig. 7. Eigen geval C, bijnier.

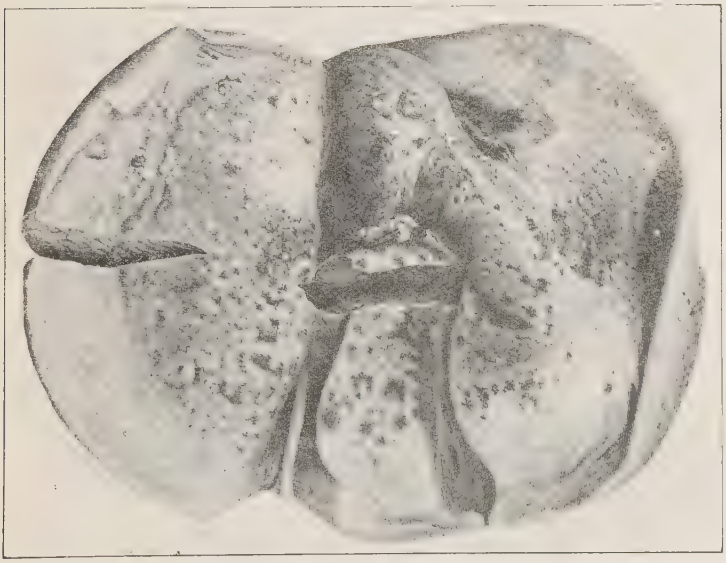


Fig. 8. Eigen geval C, lever.

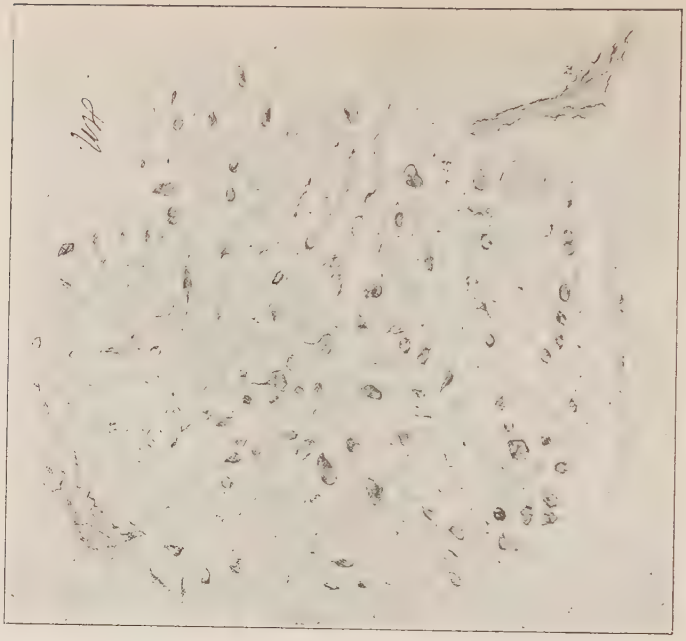


Fig. 9. Eigen geval D, bijnier.

Fig. 10. Eigen geval D, schedel.

Fig. 11. Eigen geval D.

Fig. 12. Geval van Weber.

Fig. 13. Geval 2 van Hutchison.

Fig. 14 (a en b). Geval 4 van Hutchison.

Fig. 15. Geval 2 van Frew.

Fig. 16. Geval van Tileston en Wolbach.

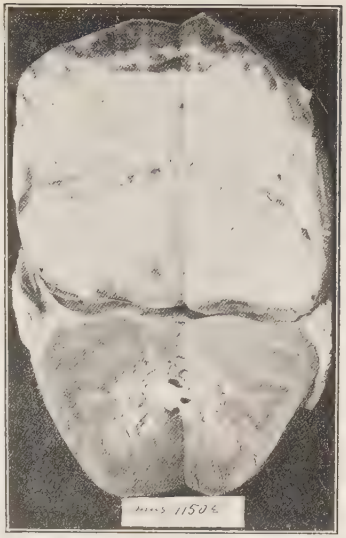


Fig. 17.
Eigen geval G, bijnier en nier.

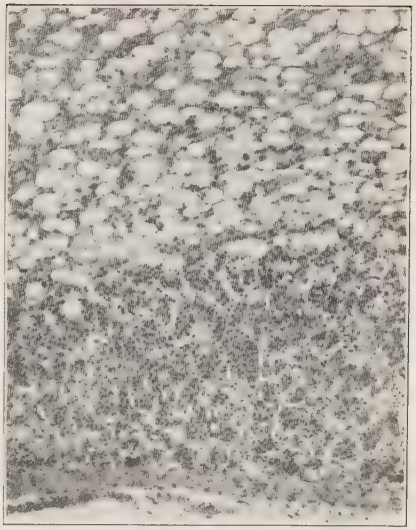


Fig. 18.
Eigen geval G, bijnier.